

PCT

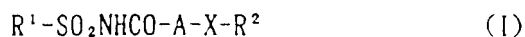
世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 <b>C07D 235/08, 235/26, 235/28, A61K 31/415, C07D 401/06, 405/10, 409/10, 409/12, A61K 31/47</b>	<b>A1</b>	(11) 国際公開番号 <b>WO99/00373</b>  (43) 国際公開日 1999年1月7日(07.01.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/02885  (22) 国際出願日 1998年6月26日(26.06.98)  (30) 優先権データ 特願平9/187696 1997年6月27日(27.06.97) 特願平10/76357 1998年3月25日(25.03.98)  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-8514 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者 (出願人 (米国についてのみ)) 山崎則次(YAMASAKI, Noritsugu)(JP/JP) 〒672-8071 兵庫県姫路市飾磨区橋1049-32 Hyogo, (JP) 井本隆文(IMOTO, Takafumi)(JP/JP) 〒305-0047 茨城県つくば市千現1-14-14-204 Ibaraki, (JP) 奥 照夫(OKU, Teruo)(JP/JP) 〒305-0863 茨城県つくば市緑が丘8-2 Ibaraki, (JP) 片山 明(KATAYAMA, Akira)(JP/JP) 〒305-0045 茨城県つくば市梅園2-28-38 Ibaraki, (JP) 茅切 浩(KAYAKIRI, Hiroshi)(JP/JP) 〒305-0045 茨城県つくば市梅園2-31-15 Ibaraki, (JP) 尾野村治(ONOMURA, Osamu)(JP/JP) 〒852-8013 長崎県長崎市梁川町19番1-502 Nagasaki, (JP)	平邑隆弘(HIRAMURA, Takahiro)(JP/JP) 〒305-0047 茨城県つくば市千現1-14-14-403 Ibaraki, (JP) 西川正浩(NISHIKAWA, Masahiro)(JP/JP) 〒944-0047 新潟県新井市白山町2-5-2-6 Niigata, (JP) 澤田 仁(SAWADA, Hitoshi)(JP/JP) 〒305-0035 茨城県つくば市松代2-25-10 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 弁理士 清水初志, 外(SHIMIZU, Hatsushi et al.) 〒300-0847 茨城県土浦市卸町1-1-1 関鉄つくばビル6階 Ibaraki, (JP)  (81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  添付公開書類 国際調査報告書	
(54) Title: <b>BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES</b>  (54) 発明の名称 <b>ベンズイミダゾール誘導体</b>  <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div data-bbox="292 1239 714 1365"> <math display="block">R_3-X-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{R}_2)-\text{C}(\text{R}_1)=\text{N}</math> <p>(I)</p> </div> <div data-bbox="974 1239 1266 1344"> <math display="block">\text{H}-\text{N}=\text{S}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})\text{R}</math> <p>(V)</p> </div> </div> (57) Abstract New benzimidazole derivatives of general formula (I) or salts thereof, useful as medicines, wherein R <sub>1</sub> is alkyl or the like; R <sub>2</sub> is aromatic ring-containing lower alkyl which may be substituted; R <sub>3</sub> is alkyl or the like; and -X- is a group of general formula (V) or the like		

## (57)要約

本発明は、一般式 (I) :



(式中、 $R^1$  はアルキル、アルケニル、アルキニルなど；Aはベンズイミダゾリル、インドリル、4, 7-ジヒドロベンズイミダゾリルまたは2, 3-ジヒドロベンズオキサジニルを除く、置換されていてもよい多環式複素環；Xはアルキレン、オキサ、オキサ低級アルキレンなど；および $R^2$  は置換されていてもよいアリール、置換ビフェニルなどを表す) で示されるスルホンアミド化合物、その塩、およびこれらを含む医薬組成物に関し、上記スルホンアミド化合物は、血糖降下活性作用に基づいて治療可能な疾病、およびcGMP-PDE阻害作用、平滑筋弛緩作用、気管支拡張作用、血管拡張作用、平滑筋細胞抑制作用、アレルギー抑制作用に基づいて治療可能な疾病に有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロバキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SN	セネガル
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SZ	スワジランド
AZ	アゼルバイジャン	GD	グアドループ	LU	ルクセンブルグ	TD	チャド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	ジョージア	LV	ラトヴィア	TG	トーゴ
BB	バレーバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TJ	タジキスタン
BE	ベルギー	GM	ギニア	MD	モルドヴァ	TM	トルクメニスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TR	トルコ
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TT	トリニダード・トバゴ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ		共和国	TM	トルコ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	US	米国
CC	中央アフリカ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	VN	ベトナム
CH	スイス	IN	インド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア

EE	エストニア	SE	スウェーデン	SI	スロベニア
ES	スペイン	SG	シンガポール	SO	ソマリア
		SI	スロベニア	SO	ソマリア

## 明細書

## ベンズイミダゾール誘導体

技術分野

本発明は、新規なベンズイミダゾール誘導体に関し、さらに詳しくは血糖降下活性又はPDE5阻害作用を有する新規なベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩に関する。また本発明は上記ベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有する医薬製剤に関する。

発明の開示

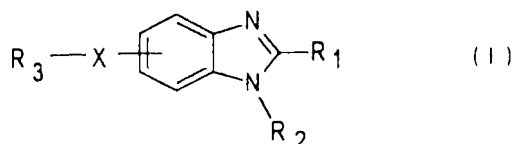
本発明は、新規なベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩、並びに上記ベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性骨減少症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など）、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、高血圧症、狭心症、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症など）、尿管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮的動脈形成術後のもの

緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテン  
ス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど）、腎炎、悪液質（例  
えば、癌・結核・内分泌性疾患及びエイズ等の慢性疾患における、脂肪分解・筋  
変性・貧血・浮腫・食欲不振等による進行性の体重減少）、膵炎、又はPTCA  
後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を提供することを課題と  
する。

本発明者らは、次式（I）で表される新規なベンズイミダゾール誘導体又は医  
薬として許容されるその塩を提供し、さらに、該化合物又は医薬として許容され  
るその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病  
合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性骨減少症、糖尿病性糸  
球体硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白  
内障、糖尿病性網膜症など）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常  
症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、  
Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など）、多嚢胞性卵巣  
症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全  
等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、高血  
圧症、狭心症、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体  
硬化症など）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発  
された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮的動脈  
形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管  
支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、自己免疫疾患、アレルギー性鼻  
炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群  
）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど）、腎  
炎、悪液質（例えば、癌・結核・内分泌性疾患及びエイズ等の慢性疾患における



た。

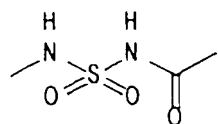


〔式中、 $R_1$ は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基又は低級アルキルチオ基であり、

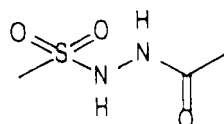
$R_2$ は芳香環低級アルキル基であり、当該芳香環低級アルキル基は、1つ以上のハロゲン原子、アルキル基、ハロ低級アルキル基、ニトロ基、低級アルコシカルボニル基、芳香環基、芳香環低級アルキルオキシ基、低級シクロアルキルオキシ低級アルキル基、芳香環低級アルキル基、芳香環低級アルケニル基、芳香環低級アルキニル基、芳香環オキシ低級アルキル基、低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基、アルケニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルカンスルフィニル基、低級アルカンスルホニル基及び低級アルカンスルホニルカルバモイル基からなる群より選択される基で置換されていてもよく、

$R_3$ はアルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アルケニル基、芳香環基、ハロ芳香環基、低級アルキル芳香環基、低級アルケニル芳香環基、芳香環低級アルキル基又は芳香環低級アルケニル基であり、

—X—は下式 (II) ~ (VI) のいずれかで表される架橋基である。



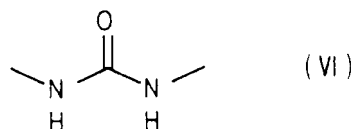
(II)



(III)

O

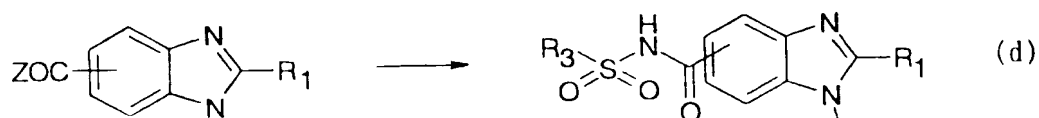
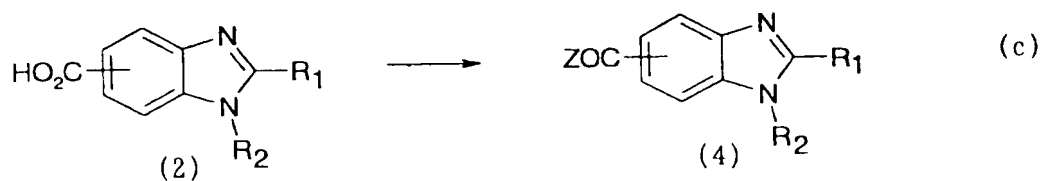
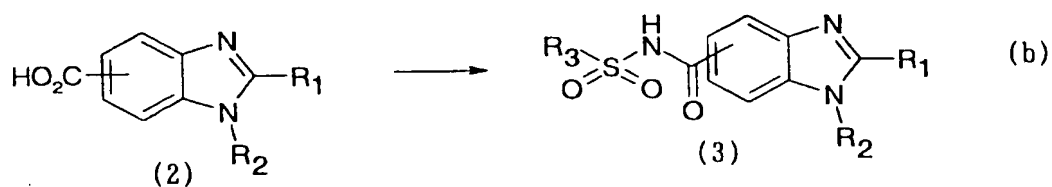
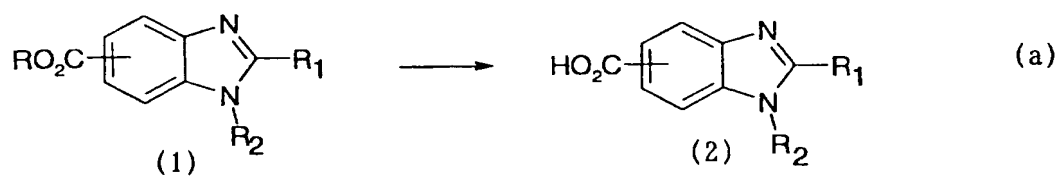
H

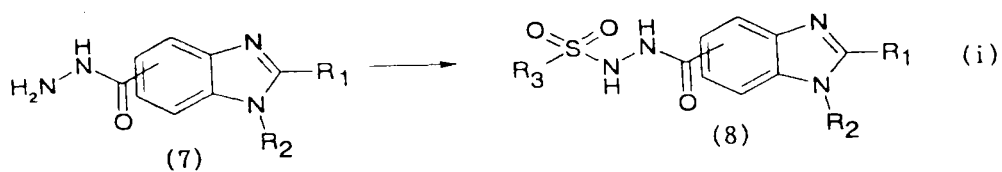
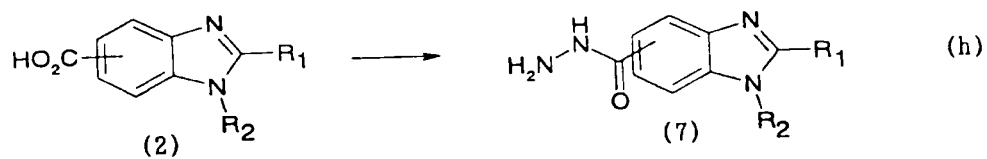
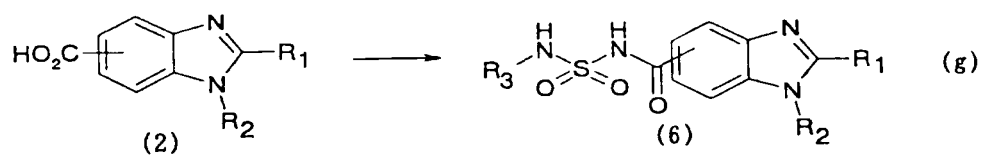
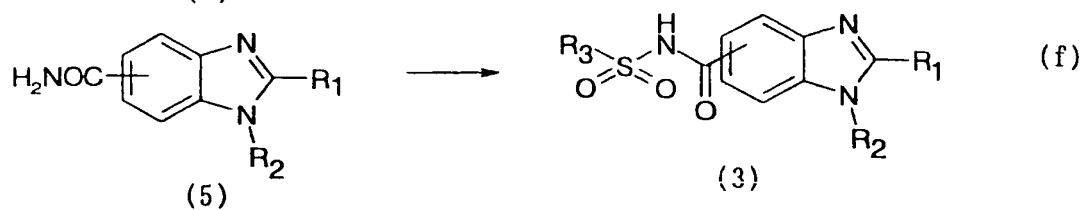
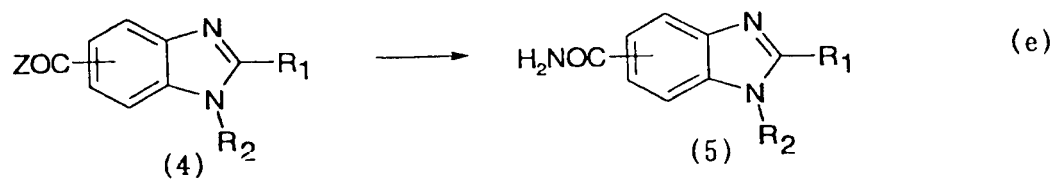


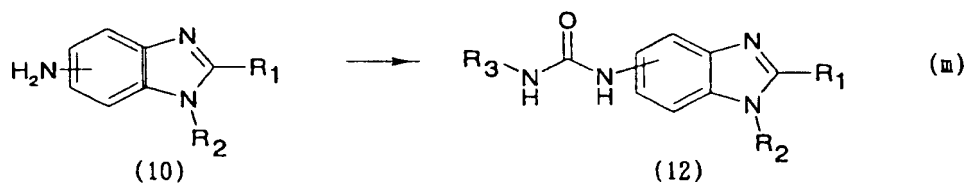
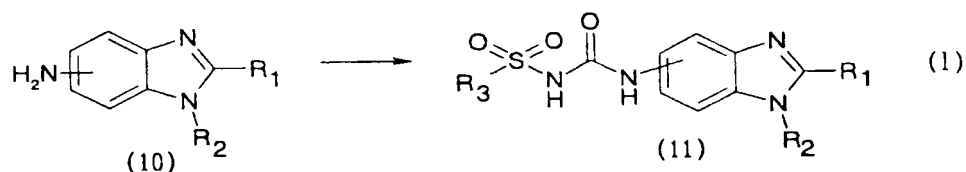
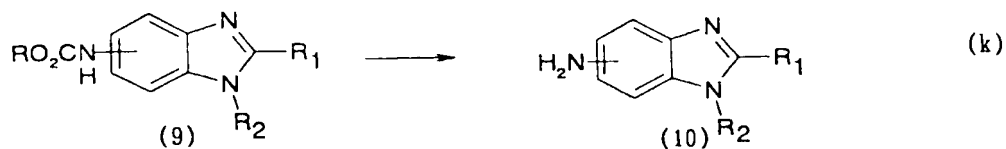
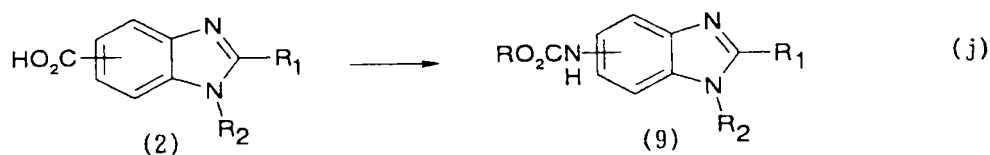
]

また、上記式 (I) において、より好ましくは、 $R_1$  は低級アルキル基であり、 $X$  は上記式 (V) により表される架橋基である。

本発明によって提供されるベンズイミダゾール誘導体は、以下の反応式 (a) ~ (m) に従って製造できる。







(各式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ はそれぞれ前記と同様の意味を表し、 $R$ はカルボキシ保護基であり、 $Z$ はハロゲン原子である。)

式(1)の化合物は、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基によって加水分解することにより式(2)の化合物に変換できる(反応式(a))。式(2)の化合物に、 $N$ 、 $N'$ -カルボニルジイミダゾールあるいは1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドあるいはその塩あるいはジシクロヘキシルカルボジイミドあるいは塩化イソブチルオキシカルボニルあるいは塩化イソブチロイルあるいは塩化ピバロイルあるいはイソブチ

デセンあるいはトリエチルアミンあるいは4-ジメチルアミノピリジンあるいはN,N-ジメチルアニリンあるいはピリジンあるいはN-メチルモルホリンあるいはN-エチルピペリジンあるいは水酸化カリウムあるいは水酸化ナトリウムあるいはリン酸カリウムあるいは炭酸水素カリウムあるいは炭酸カリウムあるいは炭酸ナトリウムあるいは水素化ナトリウムあるいはト-ブトキシカリウムあるいはナトリウムメトキシドあるいはナトリウムエトキシドに代表される塩基の存在下で対応するスルホンアミド類を作用させることにより式(3)の化合物が得られる(反応式(b))。式(2)とカルボン酸活性化剤との反応で得られる化合物は単離しても単離しなくてもよい。

式(2)の化合物を、カルボニルジイミダゾール等の存在下、アミノスルホンアミド類と反応させることにより式(6)の化合物が得られる(反応式(g))。

式(2)の化合物を、カルボニルジイミダゾール等の存在下、片方のアミノ基が保護されたヒドラジンと反応させ、さらに酸性条件で処理することにより式(7)の化合物が得られる(反応式(h))。式(7)の化合物は、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、スルホンクロリド類と反応させることにより、式(8)の化合物に変換できる(反応式(i))。

式(2)の化合物は、トリエチルアミンなどの塩基の存在下、ジフェニルリン酸アジド及びアルコール類と反応させることにより、式(9)の化合物に変換できる(反応式(j))。式(9)の化合物は酸性条件下処理することにより、式(10)の化合物に変換できる(反応式(k))。式(10)の化合物は、スルホンイソシアナート類と反応させることにより、式(11)の化合物に変換でき(反応式(l))、イソシアナート類と反応させることにより式(12)の化合物に変換できる(反応式(m))。

たものであり、その炭素上に官能基を有する場合、その官能基は保護されていても保護されていなくてもよい。保護された官能基を有する式(3)の化合物は脱保護によって目的の化合物に変換される。

式(2)の化合物は、塩化チオニルあるいは臭化チオニルあるいは三塩化リンあるいは五塩化リンあるいはオキシ塩化リンあるいは塩化オキサリルあるいは三臭化リンなどにより式(4)で表わされる酸ハライドに変換できる(反応式(c))。塩基の存在下あるいは非存在下で式(4)の化合物とスルホンアミド類から式(3)の化合物は合成できる(反応式(d))。

式(4)の化合物とアンモニアあるいはアンモニア水から式(5)の化合物が合成できる(反応式(e))。あるいは式(1)の化合物とアンモニアあるいはアンモニア水からも式(5)の化合物は合成できる。あるいは反応式(b)において式(2)とカルボン酸活性化剤とで生成した中間体にアンモニアあるいはアンモニア水を作用させても式(5)の化合物が得られる。塩基の存在下あるいは非存在下、式(5)の化合物とスルホニルクロリドからも式(3)の化合物が合成できる(反応式(f))。

化合物(1)から(12)において $R_1$ 、 $R_2$ 及び $R_3$ に反応性の置換基が結合している場合、反応式(a)から(m)の工程の間あるいは最終工程で置換基の入れ替えを行うことができる。

上記各反応の中間体はいずれも、必要に応じて通常の合成時に用いられる精製法、即ち再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製して用いることも可能である。反応の最終生成物である本発明の化合物は、必要に応じて通常の有機化合物精製法、即ち再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製できる。また化合物の同定は、NMRスペク

アルキル基とは炭素原子数1～20のものを意味し、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、sec-ペンチル基、2,2-ジメチルペンチル基、2-メチルブチル基、n-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、n-ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基、2-エチルペンチル基、1,1-ジメチルペンチル基、2,2-ジメチルペンチル基、3,3-ジメチルペンチル基、n-オクチル基、1-メチルヘプチル基、2-メチルヘプチル基、3-メチルヘプチル基、4-メチルヘプチル基、5-メチルヘプチル基、6-メチルヘプチル基、1-エチルヘキシル基、2-エチルヘキシル基、1,1-ジメチルヘキシル基、2,2-ジメチルヘキシル基、3,3-ジメチルヘキシル基、n-ノニル基、1-メチルオクチル基、2-メチルオクチル基、3-メチルオクチル基、4-メチルオクチル基、5-メチルオクチル基、6-メチルオクチル基、7-メチルオクチル基、1-エチルヘプチル基、2-エチルヘプチル基、1,1-ジメチルヘプチル基、2,2-ジメチルヘプチル基、3,3-ジメチルヘプチル基、n-デシル基、1-メチルノニル基、2-メチルノニル基、3-メチルノニル基、4-メチルノニル基、1-エチルオクチル基、2-エチルオクチル基、n-ウンデシル基、n-ドデシル基、n-トリデシル基、n-テトラデシル基、n-ペンタデシル基、n-ヘキサ

低級なる語は特に断りのない限り、炭素原子数1～6を意味し、低級アルキル基の好適なものとしてはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、*sec*-ペンチル基、*t*-ペンチル基、2-メチルブチル基、*n*-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、及び1-エチル-1-メチルプロピル基などの直鎖状又は分岐状のアルキル基を挙げることができ、好適には炭素数1～3のものが挙げられる。

ヒドロキシ低級アルキル基とは、前記低級アルキル基に水酸基が結合したものを意味し、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシブチル基、3-ヒドロキシブチル基、4-ヒドロキシブチル基、1-ヒドロキシペンチル基、2-ヒドロキシペンチル基、3-ヒドロキシペンチル基、4-ヒドロキシペンチル基、5-ヒドロキシペンチル基、1-ヒドロキシヘキシル基、2-ヒドロキシヘキシル基、3-ヒドロキシヘキシル基、4-ヒドロキシヘキシル基、5-ヒドロキシヘキシル基、6-ヒドロキシヘキシル基、3, 4-ジヒドロキシブチル基、2, 4-ジヒドロキシペンチル基、1, 3, 5-トリヒドロキシヘキシル基、(2-ヒドロキシ-1-メチル)エチル基、(1-ヒドロキシ-2-メチル)プロピル基、(2-ヒドロキシ-2-メチル)プロピル基、(2-ヒドロキシメチル)プロピル基、(3-ヒドロキシ-1-メチル)プロピル基、(4-ヒドロキシ-1-メチル)ブチル基、(1-ヒドロキシ-3-メチル)ブチル基、(2-ヒドロキシ-3-メチル)ブチル基、(3-ヒドロキシ-3-メチル)ブチル基、(3-ヒドロキシメチル)ブチ



キシ-4-メチル)ベンチル基、(4-ヒドロキシメチル)ベンチル基、(1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシ)エチル基、(1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシ)プロピル基、(1, 1-ジメチル-3-ヒドロキシ)プロピル基、(1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシ)ブチル基、(1, 1-ジメチル-3-ヒドロキシ)ブチル基、(1, 1-ジメチル-4-ヒドロキシ)ブチル基、(1-ヒドロキシメチル-1-メチル)ブチル基、(2, 2-ジメチル-1-ヒドロキシ)ブチル基、(2, 2-ジメチル-3-ヒドロキシ)ブチル基、(2, 2-ジメチル-4-ヒドロキシ)ブチル基、(2-ヒドロキシメチル-2-メチル)ブチル基、(3, 3-ジメチル-1-ヒドロキシ)ブチル基、(3, 3-ジメチル-2-ヒドロキシ)ブチル基、(3, 3-ジメチル-4-ヒドロキシ)ブチル基、(3-ヒドロキシメチル-3-メチル)ブチル基などが例示される。

アルケニル基とは、炭素数2~20のものを意味し、ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、1-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-メチル-1-ブテニル基、2-メチル-1-ブテニル基、3-メチル-1-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-3-ブテニル基、1, 3-ブタジエニル基、3-メチル-3-ブテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、2-メチル-1-ペンテニル基、3-メチル-1-ペンテニル基、4-メチル-1-ペンテニル基、1-ヘプテニル基、1-オクテニル基、1-ノネニル基、1-デセニル基、1-ウンデセニル基、1-ドデセニル基、1-トリデセニル基、1-テトラデセニル基、1-ペンタデセニル基、1-ヘキサデセニル基及び1-オ

クタデセニル基(炭素数20)を含む。

低級アルケニル基の好適な例としては、直鎖又は分岐した低級アルケニル基、例えばエテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1,3-ブタジエニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、及び1,4-メチルペンテニル基等があげられる。

ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子であり、好適なものとしてはフッ素原子、塩素原子、及び臭素原子が挙げられる。

ハロ低級アルキル基とは、前記ハロゲン原子が置換した前記低級アルキル基であり、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、プロモメチル基、ジプロモメチル基、トリプロモメチル基、イオドメチル基、1-フルオロエチル基、1-クロロエチル基、1-プロモエチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、2-プロモエチル基、1,1-ジフルオロエチル基、1,1-ジクロロエチル基、1,1-ジプロモエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、2,2-ジクロロエチル基、2,2-ジプロモエチル基、1,2-ジフルオロエチル基、1,2-ジクロロエチル基、1,2-ジプロモエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、ヘプタフルオロエチル基、1-フルオロプロピル基、1-クロロプロピル基、1-プロモプロピル基、2-フルオロプロピル基、2-クロロプロピル基、2-プロモプロピル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、3-プロモプロピル基、1,1-ジフルオロプロピル基、1,1-ジクロロプロピル基、1,1-ジプロモプロピル基、1,2-ジフルオロプロピル基、1,2-ジクロロプロピル基、1,2-ジプロモプロピル基、2,3-ジフルオロプロピル基、2,3-ジクロロプロピル基、2,3-ジプロモプロピル基、3,3-

フルオロブチル基、4-クロロブチル基、4-ブロモブチル基、4-イオドブチル基、3,4-ジクロロブチル基、2,4-ジブロモベンチル基、3,3,4,4,4-ペンタフルオロブチル基、2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフルオロブチル基、パーフルオロブチル基、2-フルオロベンチル基、2-クロロベンチル基、2-ブロモベンチル基、5-フルオロベンチル基、5-クロロベンチル基、3-イオドベンチル基、5-ブロモベンチル基、2-フルオロヘキシル基、2-クロロヘキシル基、2-ブロモヘキシル基、6-フルオロヘキシル基、6-クロロヘキシル基、6-ブロモヘキシル基、1,3,5-トリフルオロヘキシル基、パーフルオロヘキシル基等が例示される。

低級アルコキシ基とは炭素数6までの直鎖状及び分岐状アルキルオキシ基である。例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロピルオキシ基、*i*-プロピルオキシ基、*n*-ブチルオキシ基、*i*-ブチルオキシ基、*sec*-ブチルオキシ基、*t*-ブチルオキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*i*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、2,2-ジメチルプロピルオキシ基、2-メチルブトキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、*i*-ヘキシルオキシ基、*t*-ヘキシルオキシ基、*sec*-ヘキシルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、1-エチルブチルオキシ基、2-エチルブチルオキシ基、1,1-ジメチルブチルオキシ基、2,2-ジメチルブチルオキシ基、3,3-ジメチルブチルオキシ基、及び1-エチル-1-メチルプロピルオキシ基などが挙げられる。

低級アルコキシカルボニル基とは、前記低級アルコキシ基が結合したカルボニル基を意味し、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロピルオキシカルボニル基、*i*-プロピルオキシカルボニル基、*n*-ブチルオキシカルボニル基、*i*-ブチルオキシカルボニル基、*sec*-ブチルオキシカルボニル基、*t*-ブチルオキシカルボニル基、*n*-ペンチルオキシカルボニル基、*i*-ペンチ

ブチルオキシカルボニル基、*n*-ヘキシルオキシカルボニル基、*i*-ヘキシルオキシカルボニル基、*t*-ヘキシルオキシカルボニル基、*sec*-ヘキシルオキシカルボニル基、2-メチルベンチルオキシカルボニル基、3-メチルベンチルオキシカルボニル基、1-エチルブチルオキシカルボニル基、2-エチルブチルオキシカルボニル基、2,2-ジメチルブチルオキシカルボニル基、3,3-ジメチルブチルオキシカルボニル基、及び1-エチル-1-メチルプロピルオキシカルボニル基等が例示される。

低級シクロアルキルオキシ低級アルキル基とは、前記低級アルキル基に炭素数3~7のシクロアルキルオキシ基、例えばシクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、およびシクロヘプチルオキシ基などが結合したものを意味し、例えば(シクロプロピルオキシ)メチル基、2-(シクロプロピルオキシ)エチル基、(シクロブチルオキシ)メチル基、3-(シクロブチルオキシ)プロピル基、シクロペンチルオキシメチル基、2-(シクロペンチルオキシ)エチル基、4-(シクロペンチルオキシ)ブチル基、(シクロヘキシルオキシ)メチル基、1-(シクロヘキシルオキシ)エチル基、2-(シクロヘキシルオキシ)エチル基、3-(シクロヘキシルオキシ)プロピル基、2-(シクロヘキシルオキシ)プロピル基、1-(シクロヘキシルオキシ)プロピル基、4-(シクロヘキシルオキシ)ブチル基、3-(シクロヘキシルオキシ)ブチル基、2-(シクロヘキシルオキシ)ブチル基、6-(シクロヘキシルオキシ)ヘキシル基、1-(シクロヘキシルオキシ)ブチル基、および(シクロヘプチルオキシ)メチル基等が例示される。

低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基とは、前記低級アルコキシ基に炭素数3~7のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、およびシクロヘプチル基などが結合したもの

ビル) オキシ基、(シクロペンチルメチル) オキシ基、(2-シクロペンチルエチル) オキシ基、(4-シクロペンチルブチル) オキシ基、(シクロヘキシルメチル) オキシ基、(1-シクロヘキシルエチル) オキシ基、(2-シクロヘキシルエチル) オキシ基、(3-シクロヘキシルプロピル) オキシ基、(2-シクロヘキシルプロピル) オキシ基、(1-シクロヘキシルプロピル) オキシ基、(4-シクロヘキシルブチル) オキシ基、(3-シクロヘキシルブチル) オキシ基、(2-シクロヘキシルブチル) オキシ基、(6-シクロヘキシルヘキシル) オキシ基、(1-シクロヘキシルブチル) オキシ基、およびシクロヘブチルメチルオキシ基等が例示される。

低級アルキルチオ基とは炭素数6までの直鎖状及び分岐状アルキルチオ基である。例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、*i*-ペンチルチオ基、*sec*-ペンチルチオ基、2, 2-ジメチルプロピルチオ基、2-メチルブチルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、*i*-ヘキシルチオ基、*t*-ヘキシルチオ基、*sec*-ヘキシルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、1-エチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、3, 3-ジメチルブチルチオ基、及び1-エチル-1-メチルプロピルチオ基などが挙げられる。さらに好適にはメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、及び $t$ -ブチルチオ基など、炭素数1~4のものが挙げられる。

低級アルカンスルフィニル基とはアルキル部分の炭素数が6までの直鎖状及び分岐状アルカンスルフィニル基である。例えばメタンスルフィニル基、エタンス

スルフィニル基、1-(2-メチルプロパン)スルフィニル基、1-ペンタンスルフィニル基、2-ペンタンスルフィニル基、3-ペンタンスルフィニル基、1-(3-メチルブタン)スルフィニル基、1, 1-ジメチルプロパンスルフィニル基、1-ヘキサンスルフィニル基、2-ヘキサンスルフィニル基、3-ヘキサンスルフィニル基、1-(2-メチルペンタン)スルフィニル基、1-(3-メチルペンタン)スルフィニル基、1-(4-メチルペンタン)スルフィニル基、2-エチルブタン-1-スルフィニル基、3-エチルブタン-1-スルフィニル基、1, 1-ジメチルブタン-1-スルフィニル基、2, 2-ジメチルブタン-1-スルフィニル基、3, 3-ジメチルブタン-1-スルフィニル基、及び1-エチル-1-メチルプロパン-1-スルフィニル基などを挙げることができる。

低級アルカンスルホニル基とはアルキル部分の炭素数が6までの直鎖状及び分岐状アルカンスルホニル基である。例えばメタンスルホニル基、エタンスルホニル基、1-プロパンスルホニル基、2-プロパンスルホニル基、1-ブタンスルホニル基、2-ブタンスルホニル基、1, 1-ジメチルエタンスルホニル基、1-(2-メチルプロパン)スルホニル基、1-ペンタンスルホニル基、2-ペンタンスルホニル基、3-ペンタンスルホニル基、1-(3-メチルブタン)スルホニル基、1, 1-ジメチルプロパンスルホニル基、1-ヘキサンスルホニル基、2-ヘキサンスルホニル基、3-ヘキサンスルホニル基、1-(2-メチルペンタン)スルホニル基、1-(3-メチルペンタン)スルホニル基、1-(4-メチルペンタン)スルホニル基、2-エチルブタン-1-スルホニル基、3-エチルブタン-1-スルホニル基、1, 1-ジメチルブタン-1-スルホニル基、2, 2-ジメチルブタン-1-スルホニル基、3, 3-ジメチルブタン-1-スルホニル基、及び1-エチル-1-メチルプロパン-1-スルホニル基などを挙げることができる。

ここで、 $n$ は、 $1 \leq n \leq 6$ の整数であり、 $m$ は、 $1 \leq m \leq 6$ の整数である。

、単にナフチル基といった場合は、1-ナフチル基、2-ナフチル基を含む。複素芳香環は酸素原子、硫黄原子、窒素原子などの少なくとも1個の複素原子を有する不飽和の単環又は多環複素環基を意味し、ピロリル基、イミダゾリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピリジル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾフリル基、インドリル基、ベンゾチエニル基、キノリル基、イソキノリル基、チオフェニル基、及びフラニル基等が含まれる。さらに、上記の複素原子の芳香環上の置換位置については、特に規定しない。

ハロ芳香環基とは、前記ハロゲン原子が置換した前記芳香環基を意味し、例えば、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-ヨードフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、3-ブロモフェニル、3-ヨードフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、4-ブロモフェニル、4-ヨードフェニル、2,3-ジクロロフェニル基、2,4-ジクロロフェニル基、2,5-ジクロロフェニル基、2,6-ジクロロフェニル基、4-ブロモ-2-クロロフェニル基、4-ヨード-2-クロロフェニル基、1-ブロモナフタレン-2-イル基、2-クロロナフタレン-1-イル基、5-クロロナフタレン-1-イル基、6-クロロナフタレン-1-イル基、4-クロロイソキノリン-8-イル基、2-クロロキノリン-4-イル基、4-ブロモイソキノリン-1-イル基、5-クロロチオフェン-2-イル基、5-ブロモチオフェン-2-イル基、5-クロロチオフェン-3-イル基等が例示される。

芳香環低級アルキル基は、ベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、ナフチルプロピル基、ナフチルブチル基、ナフチルペンチル基、ナフチルヘキシル基、ピリジルメチル基、ピリジルエチル基、キノリルメチル基、イソキノリルメチル基など、前記芳

基、芳香環基、芳香環低級アルキルオキシ基、低級シクロアルキルオキシ低級アルキル基、芳香環低級アルキル基、芳香環低級アルケニル基、芳香環低級アルキニル基、芳香環オキシ低級アルキル基、低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルカンスルフィニル基、低級アルカンスルホニル基、低級アルカンスルホニルカルバモイル基などの置換基を有していてもよい。

低級アルキル芳香環基とは、前記低級アルキル基が前記芳香環基に結合したものを意味し、例えば、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2,3-ジメチルフェニル基、2,4-ジメチルフェニル基、2,5-ジメチルフェニル基、2,6-ジメチルフェニル基、3,4-ジメチルフェニル基、3,5-ジメチルフェニル基、2,3,5,6-テトラメチルフェニル基、ペンタメチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-n-プロピルフェニル基、2-i-プロピルフェニル基、3-n-プロピルフェニル基、3-i-プロピルフェニル基、4-n-プロピルフェニル基、4-i-プロピルフェニル基、2,4,6-トリ-i-プロピルフェニル基、2-n-ブチルフェニル基、2-i-ブチルフェニル基、2-t-ブチルフェニル基、3-n-ブチルフェニル基、3-i-ブチルフェニル基、3-t-ブチルフェニル基、4-n-ブチルフェニル基、4-i-ブチルフェニル基、4-t-ブチルフェニル基、4-n-ペンチルフェニル基、4-i-ペンチルフェニル基、4-t-ペンチルフェニル基、4-n-ヘキシルフェニル基、2-メチルナフタレン-1-イル基、3-メチルナフタレン-1-イル基、4-メチルナフタレン-1-イル基、5-メチルナフタレン-1-イル基、6-メチルナフタレン-1-イル基、7-メチルナフタレン-1-イル基、8-メチルナフタレン-1-イル基、1-メチルナフタレン-2-イル基、3-メチルナフタレ



イル基、8-メチルナフタレン-2-イル基、5,8-ジメチルナフタレン-1-イル基、5,8-ジメチルナフタレン-2-イル等が例示される。

芳香環オキシ低級アルキル基とは、前記芳香環基が酸素原子を介して前記低級アルキル基に結合したものを意味し、例えば、(フェニルオキシ)メチル基、(1-ナフチルオキシ)メチル基、(2-ナフチルオキシ)メチル基、1-(フェニルオキシ)エチル基、2-(フェニルオキシ)エチル基、1-(1-ナフチルオキシ)エチル基、1-(2-ナフチルオキシ)エチル基、2-(1-ナフチルオキシ)エチル基、2-(2-ナフチルオキシ)エチル基、1-(フェニルオキシ)プロピル基、2-(フェニルオキシ)プロピル基、3-(フェニルオキシ)プロピル基、1-(1-ナフチルオキシ)プロピル基、1-(2-ナフチルオキシ)プロピル基、2-(1-ナフチルオキシ)プロピル基、2-(2-ナフチルオキシ)プロピル基、3-(1-ナフチルオキシ)プロピル基、3-(2-ナフチルオキシ)プロピル基、4-(フェニルオキシ)ブチル基、5-(フェニルオキシ)ペンチル基、6-(フェニルオキシ)ヘキシル基等が例示される。

芳香環低級アルキルオキシ基とは、前記芳香環基が前記低級アルコキシ基に結合したものを意味し、例えば、ベンジルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基、(1-フェニルエチル)オキシ基、(2-フェニルエチル)オキシ基、(1-ナフチルエタン-1-イル)オキシ基、(2-ナフチルエタン-1-イル)オキシ基、(1-ナフチルエタン-2-イル)オキシ基、(2-ナフチルエタン-2-イル)オキシ基、(1-フェニルプロピル)オキシ基、(2-フェニルプロピル)オキシ基、(3-フェニルプロピル)オキシ基、(1-ナフチルプロパン-1-イル)オキシ基、(2-ナフチルプロパン-1-イル)オキシ基、(1-ナフチルプロパン-2-イル)オキシ基、(2-ナフチルプロパン-2-イル)オキシ基、(1-ナフチルプロパン-3-イル)オ

チル) オキシ基、(2-ナフチルペンタン-5-イル) オキシ基、(6-フェニルヘキシル) オキシ基、(1-ナフチルヘキサン-6-イル) オキシ基等が例示される。

芳香環低級アルケニル基は、前記芳香環基が前記低級アルケニル基に結合したものを意味し、例えば、1-フェニルエテニル基、2-フェニルエテニル基、1-フェニル-1-プロペニル基、2-フェニル-1-プロペニル基、3-フェニル-1-プロペニル基、1-フェニル-2-プロペニル基、2-フェニル-2-プロペニル基、3-フェニル-2-プロペニル基、1-フェニル-1-ブテニル基、2-フェニル-1-ブテニル基、4-フェニル-2-ブテニル基、3-フェニル-2-プロペニル基、2-フェニル-1-ペンテニル基、2-フェニル-3-ペンテニル基、2-フェニル-1-ペンテニル基、2-フェニル-1-ヘキセニル基などが例示される。

低級アルケニル芳香環基とは、前記芳香環基に炭素数2~6のアルケニル基が結合したものを意味し、例えば2-ビニルフェニル基、3-ビニルフェニル基、4-ビニルフェニル基、3-イソプロペニルフェニル基、4-イソプロペニルフェニル基、4-アリルフェニル基、4-(1-ブテニル)フェニル基、4-(2-ブテニル)フェニル基、4-(1,3-ブタンジエニル)フェニル基、4-(3-ブテニル)フェニル基、4-(1-ペンテニル)フェニル基、5-(1-ヘキセニル)フェニル基等が例示される。

芳香環低級アルキニル基とは、前記芳香環基が、炭素数2~6のアルキニル基に結合したものを意味し、例えば、フェニルエチニル基、3-フェニル-1-プロピニル基、3-フェニル-1-ブチニル基、4-フェニル-1-ブチニル基、4-フェニル-2-ブチニル基、1-フェニル-2-ペンチニル基、1-フェニル-4-ペンチニル基、6-フェニル-1-ヘキシニル基などが例示される。

ルシウム、マグネシウムなどとのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩などの無機塩基との塩、及びトリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンアミンなどとの有機アミン塩、及び塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などとの無機酸塩、及びギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、酒石酸などとの有機カルボン酸塩、及びメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとのスルホン酸付加塩、及びアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの塩基性又は酸性アミノ酸といった塩基との塩又は酸付加塩が挙げられる。

本発明の化合物は1か所以上の不斉中心を有することもあり、それゆえ、それらは鏡像体又はジアステレオマーとして存在しうる。さらに、アルケニル基を含有する式の若干の化合物は、シス又はトランス異性体として存在しうる。いずれの場合にも、本発明はそれらの混合物及び各個の異性体をともに包含するものである。

本発明の化合物は互変異性体の形で存在する場合もあり、本発明はそれらの混合物及び各個の互変異性体をともに包含するものである。

本発明の化合物及びその塩は、溶媒和物の形をとることもありうるが、これも本発明の範囲に含まれる。溶媒和物としては、好ましくは、水和物及びエタノール和物が挙げられる。

本発明の具体的な化合物としては、1-(イソキノリン-3-イルメチル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-((4-クロロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニ

ベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-((4-ヒドロキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-((3-ヒドロキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-(((E)-1-ペント-1-エン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-(N'-ブタンスルホニルヒドラジノカルボニル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-((n-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-[N'-((4-メチルフェニル)スルホニル)ウレイド]ベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-(N'-フェニルウレイド)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-6-(((E)-1-ペント-1-エン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-((E)-2-フェニルエチルスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-6-(((E)-1-ペント-1-エン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール

ークロロー4ーフェニルベンジル)ー6ー((5ークロロチオフエンー2ーイル)スルホニルカルバモイル)ー2ーメチルベンズイミダゾール、1ー(4ープロモー2ークロロベンジル)ー2ーメチルー6ー((E)ー1ーベントー1ーエン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1ー(4ープロモー2ークロロベンジル)ー2ーメチルー6ー((4ーメチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1ー(4ープロモー2ークロロベンジル)ー2ーメチルー6ー((E)ー2ーフェニルエテニルスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1ー(4ープロモー2ークロロベンジル)ー6ー((5ークロロチオフエンー2ーイル)スルホニルカルバモイル)ー2ーメチルベンズイミダゾール、1ー(4ーベンジルオキシー2ークロロベンジル)ー2ーメチルー6ー(1ーペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1ー(4ーベンジルオキシー2ークロロベンジル)ー2ーメチルー6ー((4ーメチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6ー((5ープロモチオフエンー2ーイル)スルホニルカルバモイル)ー1ー(2,4ージクロロベンジル)ー2ーメチルベンズイミダゾール、6ー((5ープロモチオフエンー2ーイル)スルホニルカルバモイル)ー1ー(2ークロロー4ーフェニルベンジル)ー2ーメチルベンズイミダゾール、1ー(2ークロロー4ー(シクロヘキシルメチルオキシ)ベンジル)ー2ーメチルー6ー(1ーペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1ー(2ークロロー4ー(シクロヘキシルメチルオキシ)ベンジル)ー2ーメチルー6ー((4ーメチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6ー((5ークロロチオフエンー2ーイル)スルホニルカルバモイル)ー1ー(2,4ージクロロベンジル)ー2ーメチルベンズイミダゾール、1ー(4ープロモー2ークロロベンジル)ー6ー((5ープロモチオフエンー1ーイル)スルホニルカルバモイル)ー2ーメチルベンズイミダゾール、

モベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( ( 4 - ビニルベンゼン ) スルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール、 1 - ( 2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( ( 4 - ビニルベンゼン ) スルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール、 1 - ( 2, 4 - ジクロロベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( ( 4 - メチルベンゼン ) スルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール、 ( + ) - 1 - ( 1 - ( 2, 4 - ジクロロフェニル ) エチル ) - 2 - メチル - 6 - ( 1 - ペンタンスルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール、 ( - ) - 1 - ( 1 - ( 2, 4 - ジクロロフェニル ) エチル ) - 2 - メチル - 6 - ( 1 - ペンタンスルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール、 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( ( 1 - ペント - 4 - エン ) スルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール、 1 - ( 2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( ( 1 - ペント - 4 - エン ) スルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール、 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ニトロベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( 1 - ペンタンスルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール、 1 - ( 2 - クロロ - 4 - フェニルエチニルベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( 1 - ペンタンスルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール、 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( ( E ) - 2 - フェニルエテニル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( 1 - ペンタンスルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール、 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( ( E ) - 2 - フェニルエテニル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( ( 4 - メチルベンゼン ) スルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール、 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 1 - ヘキセン - 1 - イル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( 1 - ペンタンスルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール、 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 1 - ヘキセン - 1 - イル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( ( 4 - メチルベンゼン ) スルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール、 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 2 - フェニルエチル ) ベンジル ) - 2 - メチル

ルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(4-ト-ブチルチオ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルオキシメチル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルオキシメチル)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-6-((n-ベンチルアミノスルホニル)カルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-(((4-メチルフェニル)アミノスルホニル)カルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-6-(((4-メチルフェニル)アミノスルホニル)カルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズ

ー4ー(トリフルオロメチル)ベンジル)ー2ーメチルー6ー((4ーメチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1ー(2ークロロー4ー(トリフルオロメチル)ベンジル)ー2ーメチルー6ー((4ービニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、(R)ー1ー(2,4ージクロロベンジル)ー6ー((4ーヒドロキシー1ーペンタン)スルホニルカルバモイル)ー2ーメチルベンズイミダゾール、(S)ー1ー(2,4ージクロロベンジル)ー6ー((4ーヒドロキシー1ーペンタン)スルホニルカルバモイル)ー2ーメチルベンズイミダゾール、光学活性な1ー(2,4ージクロロベンジル)ー6ー((2ーヒドロキシー1ーペンタン)スルホニルカルバモイル)ー2ーメチルベンズイミダゾール(液体クロマトグラフィー分析において保持時間の長い成分)、光学活性な1ー(2,4ージクロロベンジル)ー6ー((2ーヒドロキシー1ーペンタン)スルホニルカルバモイル)ー2ーメチルベンズイミダゾール(液体クロマトグラフィー分析において保持時間の短い成分)、光学活性な1ー(2,4ージクロロベンジル)ー6ー((3ーヒドロキシー1ーペンタン)スルホニルカルバモイル)ー2ーメチルベンズイミダゾール(液体クロマトグラフィー分析において保持時間の長い成分)、光学活性な1ー(2,4ージクロロベンジル)ー6ー((3ーヒドロキシー1ーペンタン)スルホニルカルバモイル)ー2ーメチルベンズイミダゾール(液体クロマトグラフィー分析において保持時間の短い成分)、1ー(2ークロロー4ー(1ーヘキシル)ベンジル)ー2ーメチルー((4ーメチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1ー(2ークロロー4ー(1ーヘキシル)ベンジル)ー2ーメチルー6ー(ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1ー(2ークロロー4ー(チオフェンー2ーイル)ベンジル)ー2ーメチルー6ー((4ーメチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1ー(2ークロロー4ー(



イル) ベンジル) - 2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(フラン-2-イル) ベンジル) - 2-メチル-6-( (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル) ベンジル) - 2-メチル-6-( (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(2-フェニルエチニル) ベンジル) - 2-メチル-6-( (E) - 1-ペンテン-1-スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル) ベンジル) - 2-メチル-6-( (4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル) ベンジル) - 2-メチル-6-( (E) - 2-フェニルエテニルスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-( (E) - 2-フェニルエテニル) ベンジル) - 6-( (4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-( (E) - 2-フェニルエテニル) ベンジル) - 6-( (E) - 1-ペンテン-1-スルホニルカルバモイル) - 2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-( (E) - 2-フェニルエテニル) ベンジル) - 2-メチル-6-( (E) - 2-フェニルエテニルスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(4-ブチルオキシ-2-クロロベンジル) - 6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) - 2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(3-メチルブトキシ) ベンジル) - 2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(3-メチルブトキシ) ベンジル) - 2-メチル-6-( (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、などが挙げられる。

糖尿病合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性骨減少症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など）、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患（狭心症、心不全等）、高血糖症（例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの）、高血圧症、さらにはcGMP-PDE（特にPDE-V）阻害作用、平滑筋弛緩作用、気管支拡張作用、血管拡張作用、平滑筋細胞抑制作用、アレルギー抑制作用等に基づき、狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患（例えば糖尿病性糸球体硬化症など）、尿細管間質性疾患（例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病）、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄（例えば経皮的動脈形成術後のもの）、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患（例えば気管支炎、喘息（慢性喘息、アレルギー性喘息））、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患（例えば過敏症腸症候群）、インポテンス（例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性骨減少症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など）、腎炎、悪液質（例えば、癌・結核・内分泌性疾患及びエイズ等の慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振等による進行性の体重減少）、膵炎、PTCA後の再狭窄などの種々の疾患の治療及び予防にも有用である。

この発明のベンズイミダゾール誘導体を治療目的に用いるにあたっては、経口投与、非経口投与及び外用投与に適した有機もしくは無機固体状もしくは液体賦

、カプセルのような固体状であってもよく、また溶液、懸濁液、シロップ、エマルジョン、レモネード等のような液状であってもよい。

必要に応じて上記製剤中に助剤、安定剤、湿潤剤及びその他、乳糖、クエン酸、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、しょ糖、コーンスターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ油、エチレングリコール等のような通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

前記誘導体の使用量は患者の年齢、条件及び疾患の種類や状態、使用する前記誘導体の種類により変化するが、一般的には経口投与の場合、 $1 \sim 100 \text{ mg} / \text{kg}$ 、筋注や静注の場合  $0.1 \sim 10 \text{ mg} / \text{kg}$  を一日に  $1 \sim 4$  回投与する。

#### 図面の簡単な説明

図1は、化合物(13)～(16)の化学式を示す図である。

図2は、化合物(17)～(20)の化学式を示す図である。

図3は、化合物(21)～(24)の化学式を示す図である。

図4は、化合物(25)～(28)の化学式を示す図である。

図5は、化合物(29)～(32)の化学式を示す図である。

図6は、化合物(33)～(36)の化学式を示す図である。

図7は、化合物(37)～(40)の化学式を示す図である。

図8は、化合物(41)～(44)の化学式を示す図である。

図9は、化合物(45)～(48)の化学式を示す図である。

図10は、化合物(49)～(52)の化学式を示す図である。

図11は、化合物(53)～(56)の化学式を示す図である。

図12は、化合物(57)～(60)の化学式を示す図である。

図13は、化合物(61)～(64)の化学式を示す図である。

図16は、化合物(73)～(76)の化学式を示す図である。

図17は、化合物(77)～(80)の化学式を示す図である。

図18は、化合物(81)～(84)の化学式を示す図である。

図19は、化合物(85)～(88)の化学式を示す図である。

図20は、化合物(89)～(92)の化学式を示す図である。

図21は、化合物(93)～(96)の化学式を示す図である。

図22は、化合物(97)～(98)の化学式を示す図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

##### 製造例1

<4-(アセチルアミノ)-3-((イソキノリン-3-イルメチル)アミノ)安息香酸エチルの製造>

4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル(1.11g)、3-(プロモメチル)イソキノリン(1.37g)、炭酸ナトリウム(0.74g)、ヨウ化ナトリウム(0.15g)、酢酸エチル(10ml)及び水(2.5ml)の混合物を70℃で20時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液：メタノール/酢酸エチル=1/9)で精製することにより、目的の4-(アセチルアミノ)-3-((イソキノリン-3-イルメチル)アミノ)安息香酸エチル(0.91g)を得た。

##### [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.37(3H, t, J=7.1Hz), 2.69(3H, s), 4.36(2H, q, J=7.1Hz), 5.65(2H, s), 7.04(1H, s), 7.60-7.66(3H, m), 7.76(1H, d, J=8.5Hz)

##### 製造例2

<4-(アセチルアミノ)-3-((4-クロロイソキノリン-3-イル)メチル)アミノ)安息香酸エチルの製造>

製造例1の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル(0.524g)、4-クロロ-3-(クロロメチル)イソキノリン(0.50g)、炭酸ナトリウム(0.300g)、ヨウ化ナトリウム(0.071g)から目的の4-(アセチルアミノ)-3-((4-クロロイソキノリン-3-イル)メチル)アミノ)安息香酸エチル(0.536g)を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 1.38(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.30(3H, s), 4.35(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.72(2H, s), 4.91(1H, brs), 7.58(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.68(2H, m), 7.85(2H, m), 8.01(2H, m), 8.26(1H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 9.16(1H, s)。

製造例3

<6-(エトキシカルボニル)-1-(イソキノリン-3-イルメチル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例1で得られる4-(アセチルアミノ)-3-((イソキノリン-3-イルメチル)アミノ)安息香酸エチル(0.90g)、濃塩酸(1ml)及びエタノール(10ml)の混合物を2時間加熱還流した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。溶媒を濃縮することにより目的の6-(エトキシカルボニル)-1-(イソキノリン-3-イルメチル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.92g)を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$ : 1.41(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.70(3H, s), 4.36(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 5.65(2H, s), 7.04(1H, s), 7.60-7.66(3H, m), 7.77(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.99(2H, m), 8.07(1H, d,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 9.25(1H, s)。

ポニル) - 2 - メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 3 の方法により 4 - (アセチルアミノ) - 3 - ( ( 4 - クロロイソキノリン - 3 - イル) メチル) アミノ) 安息香酸エチルから合成した。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.38(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.76(3H, s), 4.34(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 5.77(2H, s), 7.69(2H, m), 7.86(2H, m), 7.94(2H, m), 8.13(1H, d,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 8.28(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.98(1H, s)。

製造例 5

< 6 - カルボキシ - 1 - (イソキノリン - 3 - イルメチル) - 2 - メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 3 で得られる 6 - (エトキシカルボニル) - 1 - (イソキノリン - 3 - イルメチル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.91g)、10% 水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) 及びエタノール (10ml) の混合物を 1 時間加熱還流した。濃塩酸 (2ml) を加え、一旦酸性にした後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、析出した結晶を集め、乾燥することにより目的の 6 - カルボキシ - 1 - (イソキノリン - 3 - イルメチル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.79g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.66(3H, s), 5.75(2H, s), 7.58(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.65(1H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.72(1H, s), 7.76(2H, m), 7.93(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.09(2H, m), 9.28(1H, s)。

製造例 6

< 6 - カルボキシ - 1 - ( ( 4 - クロロイソキノリン - 3 - イル) メチル) - 2 - メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 5 の方法により 1 - ( ( 4 - クロロイソキノリン - 3 - イル) メチル)

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.59(3H, s), 5.90(2H, s), 7.50(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.44(1H, dd,  $J=8.4$  及び  $1.3\text{Hz}$ ), 7.79(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.99(2H, m), 8.15(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.26(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 9.13(1H, s)。

#### 製造例 7

<1-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 1 の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル (0.50g)、1-ブロモ-2-(プロモメチル)ナフタレン (0.81g)、炭酸ナトリウム (0.38g)、ヨウ化ナトリウム (0.10g) から目的の 4-(アセチルアミノ)-3-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)アミノ安息香酸エチルの粗精製物を得た。

このものは直ちに製造例 3、つづいて製造例 5 の方法により、1-((1-ブロモナフタレン-2-イル)メチル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾール (0.514g) に変換した。

#### [化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.56(3H, s), 5.84(2H, s), 6.61(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.63(1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.66(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.75(1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.81(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.86(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.95(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.99(1H, s), 8.30(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 12.69(1H, s)。

#### 製造例 8

<1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-(ヒドラジノカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 1 4 で得られる 6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (597mg)、1,1'-カルボニルジイミダゾール

を 100ml の DMSO に溶解し、

1 時間攪拌した後、反応液に 1,1'-カルボニルジイミダゾール (597mg) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。

トキシカルボニルヒドラジン (353mg) を加え 100°C で 4 時間攪拌した。放冷後水 (30ml) を加えて塩酸で pH 4 に調整し、クロロホルムとメタノールの混合溶媒 (4/1) で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮乾固し、残渣をエーテルで洗浄して 1-(2, 4-ジクロロベンジル)-6-(ヒドラジノカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (250mg) を淡黄色粉末として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.52(3H, s), 5.64(2H, s), 6.51(1H, d, J=8Hz), 7.34(1H, d, J=8Hz), 7.65(1H, d, J=8Hz), 7.72(1H, d, J=8Hz), 7.90(1H, s)。

製造例 9

<6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 14 で得られる 6-カルボキシー-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (200mg)、tert-ブチルアルコール (5.7ml)、ジフェニルリン酸アジド (1.54ml)、トリエチルアミン (1.0ml) および 1, 4-ジオキサン (20ml) の混合物を 12 時間加熱還流した。反応液を放冷後、酢酸エチルで希釈し飽和重層水で 3 回、水で 1 回洗浄した。有機層を減圧下に濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=200/1) で精製し 6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (2.15g) を白色粉末として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 1.42(9H, s), 2.42(3H, s), 5.40(2H, s), 6.44(1H, d, J=8Hz), 7.12(1H, d, J=8Hz), 7.32(1H, d, J=8Hz), 7.42(1H, d, J=8Hz), 7.49(



<6-アミノ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例9で得られる6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(2.05g)を4N塩化水素/酢酸エチル(20ml)に溶解し室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮乾固し、残渣をクロロホルムと飽和重曹水で分液した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下に濃縮乾固して6-アミノ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(1.52g)を白色粉末として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 2.38(3H, s), 5.32(2H, s), 6.32(1H, s), 6.43(1H, d, J=8Hz), 6.48(1H, d, J=8Hz), 7.22(1H, d, J=8Hz), 7.33(1H, dd, J=8, 2Hz), 7.72(1H, d, J=8Hz)。

製造例11

<2-クロロ-1-(メタンスルホニルオキシ)メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンの製造>

2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジルアルコール(2.64g)、無水トリエチルアミン(2.3ml)の無水ジクロロメタン(30ml)溶液に窒素気流、氷冷下メタンスルホニルクロリド(1.1ml)を滴下した。そのまま30分間攪拌後反応液を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾液を濃縮し2-クロロ-1-(メタンスルホニルオキシ)メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンを白色結晶(3.62g)として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 3.08(3H, s), 5.37(2H, s), 7.58(1H, d, J=8Hz), 7.65(1H, d, J=8Hz), 7.70(1H, s)。

ベンジル) アミノ) 安息香酸エチルの製造>

4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル(700mg)と2-クロロ-1-(メタンスルホニルオキシ)メチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン(909mg)から、溶媒としてN,N-ジメチルホルムアミドを用い、又塩基として炭酸カリウムを用いる以外は製造例1と同様の方法により、4-(アセチルアミノ)-3-((2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)安息香酸エチル(915mg)を白色結晶として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ : 1.33(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.25(2H, s), 4.31(2H, q,  $J=8\text{Hz}$ ), 4.53(3H, s), 7.33(1H, s), 7.40(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.46-7.55(3H, m), 7.68(1H, s)。

製造例 13

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例3および5と同様の方法を連続的に行うことにより、製造例12で得られる4-(アセチルアミノ)-3-((2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)アミノ)安息香酸エチル(910mg)から6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(777mg)を白色結晶として得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ : 2.51(3H, s), 5.71(2H, s), 6.63(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.63(2H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.82(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.01(2H, s)。

製造例 14

(第一工程)

リン (110ml) およびトルエン (940ml) の混合物に、氷浴下で塩化アセチル (62 ml) を滴下した。50℃で3時間攪拌した後、冷却し、水 (142ml) を加えて反応を停止した。トルエン層を分離し、有機層を希塩酸で洗浄、つづいて水洗した。有機層を約1/3容まで濃縮し、ヘキサン (248ml) を加えて結晶化させた。結晶を濾別、ヘキサン洗浄して目的の4-(アセチルアミノ)-3-ニトロ安息香酸エチル (157.7g) を得た。

「化合物の物性」

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.42(3H, t, J=7.1Hz), 2.33(3H, s), 4.42(2H, q, J=7.1Hz), 8.28(1H, dd, J=2.1 and 8.9Hz), 8.89(1H, d, J=2.1Hz), 8.91(1H, d, J=8.9Hz), 10.55(1H, brs)。

(第二工程)

<4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチルの製造>

4-(アセチルアミノ)-3-ニトロ安息香酸エチルの水湿結晶 (45.3g、純分 66.2%)、エタノール (191.6g)、水 (31.9g)、パラジウム-炭素 (担持率 5%、含水率 50%、3.0g) の混合物を水素雰囲気下、40℃で19時間攪拌した。触媒を濾別し、触媒と水とエタノールの混合溶媒 (1/9, 30.0g) で洗浄した。濾液を濃縮し、50℃でトールメチルエーテル (33.0g) を滴下し、この混合物を10℃まで冷却して結晶を析出させた。結晶を集め、トールメチルエーテル (30.0g) で洗浄し、減圧下60℃で乾燥することにより、4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル (18.2g) を得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.27(3H, t), 2.05(3H, s), 4.23(2H, q), 5.19(2H, s), 7.13(1H, d, J=8.2Hz), 7.35(1H, s), 7.47(1H, d, J=8.2Hz), 9.19(1H, s)。

## 香酸エチルの製造&gt;

製造例 1 の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル (40g)、塩化 2,4-ジクロロベンジル (42.2g)、炭酸カリウム (30g) 及びよう化ナトリウム (8.1g) から標題の化合物 (46.8g) を得た。

## [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.37(3H, t, J=7.1Hz), 2.23(3H, s), 4.30(2H, q, J=7.1Hz), 4.38(1H, d, J=5.3Hz), 4.41(2H, d, J=5.7Hz), 7.18(1H, d, J=8.3Hz), 7.31(1H, d, J=8.3Hz), 7.39(1H, d, J=7.3Hz), 7.42(1H, d, J=2.0Hz), 7.46(1H, d, J=8.2Hz), 7.51(1H, d, J=8.2Hz)

## (第四、第五工程)

## &lt;6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造&gt;

製造例 3 続いて製造方法 5 の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-((2,4-ジクロロベンジル)アミノ)安息香酸エチル (40g) から 1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールを経由して標題の化合物 (34.7g) を得た。

## [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2.52(3H, s), 5.62(2H, s), 6.53(1H, d, J=8.5Hz), 7.33(1H, dd, J=8.5 and 2.1Hz), 7.64(1H, d, J=8.4Hz), 7.74(1H, d, J=2.2Hz), 7.81(1H, dd, J=8.4 and 1.4Hz), 7.98(1H, s), 12.74(1H, brs)。

## 製造例 15

## (第一工程)

## &lt;N-tert-ブチルメタンスルホンアミドの製造&gt;

tert-ブチルアミン (420g) のクロロホルム (800ml) の溶液に、氷冷下で塩化メタ

ン、長時間加熱還流した。反応液を水で薄め、塩酸を加えて酸化する。生成物を抽出し、乾燥剤で乾燥し、溶剤を蒸留して、粗品を得る。

抽出した。有機層は水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧蒸留して *N*-*t*-ブチルメタンスルホンアミド(244g) を白色固体として得た。

このものは直ちに次の工程に用いた。

(第二工程)

<*N*-*t*-ブチル-2-ヒドロキシ-1-ペンタンスルホンアミドの製造>

窒素雰囲気下、2.0Mリチウムジイソプロピルアミドのヘプタン/テトラヒドロフラン/エチルベンゼン溶液(400ml)を-45~-50℃に冷却し、ここへ *N*-*t*-ブチルメタンスルホンアミド(55.0g)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液を20分間をかけて滴下した。1時間かけて5℃まで昇温した後、再び冷却して-65℃に冷却した。ここへ *n*-ブチルアルデヒド(28.8g)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液を30分間をかけて滴下した。室温まで徐々に昇温しながら18時間攪拌した。氷冷下、過剰の希塩酸に反応液を注ぎ、酸性にした。酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して、固体の粗生成物(90.5g)を得た。これにヘキサン(300ml)を加えて攪拌した。結晶を濾取し、ヘキサン洗浄、減圧乾燥して、*N*-*t*-ブチル-2-ヒドロキシ-1-ペンタンスルホンアミド(46.2g)を白色結晶として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.95(3H, t, J=7.0Hz), 1.39(9H, s), 1.41-1.49(3H, m), 1.60(1H, m), 3.15(2H, m), 3.28(1H, d, J=2.1Hz), 4.20(1H, m), 4.48(1H, s)。

(第三工程)

<*N*-*t*-ブチル-2-ベンゾイルオキシ-1-ペンタンスルホンアミドの製造>

窒素雰囲気下、*N*, *N*'-カルボニルジイミダゾール(123.3g)とテトラヒド

ロフラン(100ml)を攪拌した。室温で1時間攪拌後、*N*-*t*-ブチル-2-ヒドロキシ-1-ペンタンスルホンアミド(46.2g)を加えて攪拌した。

ーペンタンスルホンアミド (84.9g) のテトラヒドロフラン (300ml) 溶液を 15 分間をかけて滴下し、引き続きジアザビスクロウンデセン (57.9g) のテトラヒドロフラン (200ml) 溶液を 35 分間をかけて滴下した。室温で 17 時間攪拌した。反応液を氷水にあけて、希塩酸を加えて酸性にした後、クロロホルム抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して *N*-*t*-ブチル-2-ベンゾイルオキシ-1-ペンタンスルホンアミド (132.8g) を黄褐色オイルとして得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.96(3H, t, J=7.4Hz), 1.32(9H, s), 1.41-1.49(2H, m), 1.75-1.87(2H, m), 3.30(1H, dd, J=14.7 and 3.8Hz), 3.49(1H, dd, J=14.7 and 7.5Hz), 4.41(1H, s), 5.63(1H, m), 7.45(2H, t, J=7.7Hz), 7.57(1H, m), 8.05(2H, d, J=8.2Hz)。

(第四工程)

<2-ベンゾイルオキシ-1-ペンタンスルホンアミドの製造>

*N*-*t*-ブチル-2-ベンゾイルオキシ-1-ペンタンスルホンアミド (132.8g) にトリフルオロ酢酸 (200ml) を加えて、室温で 32 時間攪拌し、減圧濃縮した。再びトリフルオロ酢酸 (100ml) を加えて室温で 16 時間攪拌した後、減圧濃縮して、オイル状物質 (165g) を得た。これを酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、室温で 15 分間攪拌した。有機層を 5% 食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮して 2-ベンゾイルオキシ-1-ペンタンスルホンアミド (92.8g) を得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.97(3H, t, J=6.9Hz), 1.39-1.55(2H, m), 1.73-1.81(1H, m), 1.82-1.91(1H, m), 3.39(1H, dd, J=14.8 and 3.5Hz), 3.52(1H, dd,

14.8 and 7.4Hz), 5.65(2H, m), 7.45 and 7.57(2H, t), 8.05(2H, d, J=8.2Hz)。

## (第五工程)

<6-((2-ベンゾイルオキシ-1-ペンタン)スルホンカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例14で得られる6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(50.3g)および*N*, *N'*-カルボニルジイミダゾール(48.7g)を*N*, *N*-ジメチルホルムアミド(400ml)中に加え、40℃で30分、続いて室温で30分攪拌した。2-ベンゾイルオキシ-1-ペンタンスルホンアミド(81.4g)およびジアザピシクロウンデセン(45.7g)を滴下し、室温で22時間攪拌した。反応液を氷冷し、希塩酸を加えて酸性にした後、クロロホルム抽出した。有機層を水洗、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られたオイル状物質(156g)にアセトニトリル(100ml)、イソプロピルエーテル(500ml)を加え、60℃まで加熱後に室温まで放冷した。析出した結晶を濾取し、これをアセトニトリル(50ml)およびイソプロピルエーテル(200ml)の混合液で洗浄した。減圧乾燥させて、6-((2-ベンゾイルオキシ-1-ペンタン)スルホンカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(52.2g)を得た。

## [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 0.85(3H, t, J=7.3Hz), 1.31(2H, m), 1.74(2H, q, J=6.4Hz), 2.47(3H, s), 3.93(1H, d, J=15.0Hz), 4.11(1H, dd, J=15.1 and 8.6Hz), 5.41-5.58(3H, m), 6.36(1H, d, J=8.4Hz), 7.24(2H, t, J=7.7Hz), 7.30(1H, d, J=8.4Hz), 7.45(1H, t, J=7.4Hz), 7.59(1H, d, J=8.5Hz), 7.74(4H, m), 7.97(1H, s), 12.01(1H, brs)。

## 製造例16

## (第一工程)

水 (650ml) を室温で加えた。還流下、19時間攪拌した。室温まで冷却後、*t*-ブチルメチルエーテルを加え、分液した。水層を濃縮し、さらにトルエンで共沸脱水して、無機物を含む4-ペンテン-1-スルホン酸ナトリウム (1) を白色固体 (387.51g) として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.60-1.67(2H, m), 2.05(2H, q, J=7.2Hz), 2.38-2.42(2H, m), 4.92-5.00(2H, m), 5.72-5.81(1H, m)。

(第二工程)

<4-ペンテン-1-スルホン酸クロリドの製造>

4-ペンテン-1-スルホン酸ナトリウム (199.18g) に、オキシ塩化リン (570.02g) を室温で添加し、3時間還流後、氷浴で冷却した。大量の水に反応液を徐々に添加した。ジエチルエーテルで抽出し、有機層を食塩水洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮して4-ペンテン-1-スルホン酸クロリド (106.31g) を黒褐色オイルとして得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 2.13-2.19(2H, m), 2.28(2H, q, J=6.9Hz), 3.65-3.68(2H, m), 5.10-5.14(2H, m), 5.72-5.81(1H, m)。

(第三工程)

<*N*-*t*-ブチル-4-ペンテン-1-スルホンアミドの製造>

氷浴下、*t*-ブチルアミン (289.70g) のクロロホルム (300ml) 溶液に、4-ペンテン-1-スルホン酸クロリド (190.85g) のクロロホルム (30ml) 溶液を1時間20分間かけて滴下した。3時間還流後、冷却した。希塩酸を添加して酸性にしてから、クロロホルム抽出した。有機層を減圧濃縮して得た残渣 (261.9g) をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより (溶離液: 酢酸エチル/ヘキサン=

1/3) を橙黄色の固体として得た。



## [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.37(9H, s), 1.89-1.96(2H, m), 2.19(2H, q, J=7.0Hz), 3.01-3.05(2H, m), 4.11(1H, s), 5.03-5.09(2H, m), 5.72-5.81(1H, m)。

## (第四工程)

< *N*-*t*-ブチル- (3- (2-オキシラニル) -1-プロパン)スルホンアミドの製造>

*N*-*t*-ブチル-4-ペンテン-1-スルホンアミド (194.73g) の塩化メチレン (600ml) 溶液に氷浴下、*m*-クロロ過安息香酸 (214.82g) を2時間かけて添加した。氷浴下で5時間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。*m*-クロロ過安息香酸 (55.47g) を追加し、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濾過して得られた濾液に5%亜硫酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層は炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮することにより *N*-*t*-ブチル- (3- (2-オキシラニル) ) -1-プロパンスルホンアミド (166.61g) を淡黄色オイルとして得た。

## [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.38(9H, s), 1.50-1.62(1H, m), 1.81-1.91(1H, m), 1.95-2.05(2H, m), 2.49-2.51(1H, m), 2.76-2.80(1H, m), 2.92-2.96(1H, m), 3.03-3.19(2H, m), 4.23(1H, s)。

## (第五工程)

< *N*-*t*-ブチル-4-ヒドロキシー-1-ペンタンスルホンアミドの製造>

窒素雰囲気下、1.0Mリチウムトリエチルヒドロボレーートのテトラヒドロフラン溶液 (800ml) に、-70~-55℃で *N*-*t*-ブチル- (3- (2-オキシラニル) -1-プロパン) スルホンアミド (83.36g) のテトラヒドロフラン (200ml) 溶液を1時間かけて滴下し、1時間30分間攪拌した。氷浴下、5%塩酸

で中和し、減圧濃縮した。残液をメタノールで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。

、減圧濃縮して得られた残渣(92.21g)に、ヘキサン(400ml)を添加し、攪拌しながら種晶を添加して晶析した。析出した結晶を濾別、ヘキサン洗浄、減圧乾燥して*N*-*t*-ブチル-4-ヒドロキシー-1-ペンタンスルホンアミド(57.07g)を白色固体として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.22(3H, d, J=6.3Hz), 1.37(9H, s), 1.54-1.62(2H, m), 1.66(1H, brs), 1.86-2.00(2H, m), 3.09(2H, t, J=7.8Hz), 3.81-3.87(1H, m), 4.19(1H, brs)。

(第六工程)

<*N*-*t*-ブチル-4-ベンゾイルオキシ-1-ペンタンスルホンアミドの製造>

窒素雰囲気下、安息香酸(114.46g)のテトラヒドロフラン(600ml)溶液に*N*、*N'*-カルボニルジイミダゾール(152.07g)を氷浴下に加え、さらに1時間攪拌した。氷浴下で*N*-*t*-ブチル-4-ヒドロキシー-1-ペンタンスルホンアミド(99.73g)とジアザビスクロウンデセン(142.78g)を加え、室温下で終夜攪拌を行った。減圧下、約1/2容のテトラヒドロフランを留去した。氷浴下、反応液を希塩酸で酸性にした後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣(148.18g)にヘキサン(500ml)と*t*-ブチルメチルエーテル(25ml)を添加し、種晶を添加して晶析した。析出した結晶を濾別、洗浄(ヘキサン/*t*-ブチルメチルエーテル=20/1)、減圧乾燥して*N*-*t*-ブチル-4-ベンゾイルオキシ-1-ペンタンスルホンアミド(137.89g)を淡黄色固体として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.33(9H, s), 1.37(3H, d, J=6.3Hz), 1.76-1.99(4H, m)

3.74(1H, m), 3.92-3.94(2H, m)

## (第七工程)

## &lt;4-ベンゾイルオキシ-1-ペンタンスルホンアミドの製造&gt;

*N*-*t*-ブチル-4-ベンゾイルオキシ-1-ペンタンスルホンアミド (15.0 g) とトリフルオロ酢酸 (70ml) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に水とクロロホルムを加え、攪拌しながら水層が中性になるまで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル) で精製することにより、4-ベンゾイルオキシ-1-ペンタンスルホンアミド (11.1g) を得た。

## [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm): 1.38(3H, d, J=6.2Hz), 1.77-2.05(4H, m), 3.17(2H, m), 4.72(2H, brs), 5.21(1H, m), 7.44(2H, t), 7.57(1H, t), 8.03(2H, m)。

## (第八工程)

## &lt;6-((4-ベンゾイルオキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造&gt;

製造例14で得られる6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (10.2g) の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド溶液 (90ml) に *N*, *N*'-カルボニルジイミダゾール (6.60g) を加え、室温で1時間攪拌した。4-ベンゾイルオキシ-1-ペンタンスルホンアミド (11.1g) およびジアザビシクロウンデセン (6.20g) を加え、80℃で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣にエタノール (100ml) と水 (50ml) を加えて均一溶液にした後、希塩酸を加えて約pH 5に調整した。析出した結晶を濾別し、エタノールと水の混合溶液 (2/1) で洗浄、減圧乾燥することにより6-((4-ベンゾイルオキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-

## 製造例 17

## (第一工程)

< *N*-*t*-ブチル-3-ヒドロキシ-1-ペンタンスルホンアミドの製造 >

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン (120ml) のテトラヒドロフラン (480ml) 溶液に、 $-60 \sim -50^{\circ}\text{C}$  で 1.6 M *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (520ml) をゆっくり加え、氷浴下で 1 時間攪拌した。 $-50^{\circ}\text{C}$  まで冷却し、 $-50 \sim -45^{\circ}\text{C}$  で *N*-*t*-ブチルメタンスルホンアミド (60.0g) のテトラヒドロフラン (100ml) 溶液を 45 分間かけて滴下した。1 時間かけて  $0^{\circ}\text{C}$  まで昇温し、さらに氷浴下で 45 分間攪拌した。 $-40^{\circ}\text{C}$  まで冷却し、ブチレンオキシド (42.9g) のテトラヒドロフラン (50ml) 溶液を  $-40 \sim -30^{\circ}\text{C}$  で加えた。ゆっくり室温まで昇温し、終夜攪拌を行った。氷浴下、水を加え反応を停止し、希塩酸で酸性にして、テトラヒドロフラン層を分離した。水層はクロロホルム抽出した。テトラヒドロフラン層およびクロロホルム層は各々飽和食塩水洗した。有機層をまとめ、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮して得られた残渣に *t*-ブチルメチルエーテル (89g) を加え、さらにヘキサン (200ml) を加えて結晶化させた。結晶を濾別し、少量の *t*-ブチルメチルエーテルとヘキサンの混合液 (1/2) で洗浄した後、減圧乾燥することにより、*N*-*t*-ブチル-3-ヒドロキシ-1-ペンタンスルホンアミド (60.6g) を得た。

## [化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.97(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.38(9H, s), 1.46-1.57(2H, m), 1.80(1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 1.81-1.89(1H, m), 2.00-2.07(1H, m), 3.14-3.30(2H, m), 3.68(1H, m), 4.20(1H, s)。

## (第二工程)

< *N*-*t*-ブチル-3-ベンゾイルオキシ-1-ペンタンスルホンアミドの製造 >

*N'*-カルボニルジイミダゾール (90.0g) を氷浴下に加え、室温で1時間攪拌した。室温下で *N*-*t*-ブチル-3-ヒドロキシ-1-ペンタンスルホンアミド (59.0g) を加え、続いて氷浴下でジアザビスクロウンデセン (84.5g) を加えた。室温下、終夜攪拌を行った。減圧下、約1/2容のテトラヒドロフランを留去した。氷浴下、反応液を希塩酸で酸性にしたのち、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。析出した固体を濾別し、有機層を飽和食塩水洗した後、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、*N*-*t*-ブチル-3-ベンゾイルオキシ-1-ペンタンスルホンアミド (90.42g) を油状物として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 0.97(3H, t, J=7.5Hz), 1.33(9H, s), 1.67-1.81(2H, m), 2.13-2.26(2H, m), 3.12(2H, m), 4.66(1H, s), 5.15(1H, m), 7.44(2H, m), 7.56(1H, m), 8.01-8.04(2H, m)。

(第三工程)

<3-ベンゾイルオキシ-1-ペンタンスルホンアミドの製造>

*N*-*t*-ブチル-3-ベンゾイルオキシ-1-ペンタンスルホンアミド (90.4g) とトリフルオロ酢酸 (200ml) の混合物を室温で終夜攪拌した。減圧下、トリフルオロ酢酸を留去し、残さに水とクロロホルムを加え、激しく攪拌しながら水層が中性を示すまで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。クロロホルム抽出を行い、有機層を飽和食塩水洗、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1) で精製することにより、3-ベンゾイルオキシ-1-ペンタンスルホンアミド (60.6g) を油状物として得た。

[化合物の物性]

8.04(2H, dd, J=1.3 and 8.3Hz)。

(第四工程)

<6-((3-ベンゾイルオキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール・ナトリウム塩の製造>

製造例14で得られる6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(19.65g)の*N,N*-ジメチルホルムアミド溶液(150ml)に*N,N'*-カルボニルジイミダゾール(10.48g)を加え、室温で1時間攪拌した。3-ベンゾイルオキシ-1-ペンタンスルホンアミド(21.0g)およびジアザビスクロウンデセン(9.40g)を加え、80℃で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣にメタノールと水を加えて均一溶液にした後、希塩酸を加えて約pH6に調整した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、4時間攪拌した。析出した固体を濾別、水洗、酢酸エチル洗浄し、減圧乾燥することにより6-((3-ベンゾイルオキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール・ナトリウム塩(18.90g)を得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 0.83(3H, t, J=7.1Hz), 1.64(2H, m), 1.99(2H, m), 2.47(3H, m), 3.09(2H, m), 5.03(1H, m), 5.51(2H, s), 6.40(1H, d, J=8.3Hz), 7.28(1H, d, J=8.1Hz), 7.49(3H, m), 7.63(1H, t), 7.70(1H, s), 7.85(2H, m), 7.94(2H, d, J=7.5Hz)。

実施例1

<1-(イソキノリン-3-イルメチル)-2-メチル-6-(1-ペンタンス

製造例14で得られる6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(19.65g)の*N,N*-ジメチルホルムアミド溶液(150ml)に*N,N'*-カルボニルジイミダゾール(10.48g)を加え、室温で1時間攪拌した。3-ベンゾイルオキシ-1-ペンタンスルホンアミド(21.0g)およびジアザビスクロウンデセン(9.40g)を加え、80℃で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣にメタノールと水を加えて均一溶液にした後、希塩酸を加えて約pH6に調整した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、4時間攪拌した。析出した固体を濾別、水洗、酢酸エチル洗浄し、減圧乾燥することにより6-((3-ベンゾイルオキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール・ナトリウム塩(18.90g)を得た。

ー２－メチルベンズイミダゾール (0.413g) のN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液にN,N'-カルボニルジイミダゾール (0.324g) を一気に加え、室温で1.5時間攪拌した。つづいて1-ペンタンスルホンアミド (0.302g) とジアザビスクロウンデセン (0.304g) を加え、100℃で6.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、食塩水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: メタノール/クロロホルム=1/19) つづいてヘキサン/酢酸エチル (2/3) から再結晶することにより目的の1-(イソキノリン-3-イルメチル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホンカルバモイル) ベンズイミダゾール (13) (0.142g) を得た。

[化合物 (13) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 0.76(3H, t, J=7.3Hz), 1.22(2H, m), 1.33(2H, m), 1.65(2H, m), 2.65(3H, s), 3.47(2H, t, J=7.7Hz), 5.74(2H, s), 7.64(2H, m), 7.76(2H, m), 7.92(1H, d, J=8.2Hz), 8.09(1H, d, J=8.2Hz), 8.23(1H, d, J=1.2Hz), 9.27(1H, s), 11.86(1H, brs)。

IR(Nujol): 1674 cm<sup>-1</sup>。

mp: 209-212℃。

実施例 2

<1-((4-クロロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホンカルバモイル) ベンズイミダゾール (14) の合成>

実施例 1 と同様の方法により、製造例 6 で得られるカルボン酸と1-ペンタンスルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (14) を得た。

[化合物 (14) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 0.76(3H, t, J=7.3Hz), 1.22(2H, m), 1.31(2H, m), 1.64(2H, m), 2.56(3H, s), 3.45(2H, t, J=7.9Hz), 5.92(2H, s), 7.62(1H, d,

7.76(2H, m), 7.95(1H, d, J=8.2Hz), 8.07(1H, d, J=8.2Hz), 8.23(1H, d, J=1.2Hz), 9.27(1H, s), 11.86(1H, brs)。

84

1H, brs)。

IR(Nujol) : 1677  $\text{cm}^{-1}$ 。

mp : 209-210°C。

### 実施例 3

< 1 - ( ( 1 - ブロモナフタレン - 2 - イル ) メチル ) - 2 - メチル - 6 - ( 1 - ペンタンスルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール ( 15 ) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 7 で得られるカルボン酸と 1 - ペンタンスルホンアミドから目的のベンズイミダゾール ( 15 ) を得た。

[化合物 ( 15 ) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.78(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.19-1.28(2H, m), 1.28-1.35(2H, m), 1.61-1.68(2H, m), 2.51(3H, s), 3.47(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 5.81(2H, s), 6.51(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.63(1H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.71(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.75(1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.82(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.86(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.95(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.15(1H, s), 8.31(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 12.15(1H, s)。

IR(Nujol) : 1688  $\text{cm}^{-1}$ 。

mp : 260-263°C。

### 実施例 4

< 1 - ( 2, 4 - ジクロロベンジル ) - 6 - ( ( 2 - ヒドロキシー - 1 - ペンタン ) スルホニルカルバモイル ) - 2 - メチルベンズイミダゾール ( 16 ) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 14 で得られるカルボン酸と ( 2 - ヒドロキシー - 1 - ペンタン ) スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール ( 16 ) を得た。

[化合物 ( 16 ) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.82(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.22-1.51(4H, m), 2.49(3



d, J=8.4 及  $\psi$  2.1Hz), 7.68(1H, d, J=8.5Hz), 7.77(1H, m), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 8.10(1H, s), 11.77(1H, brs)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_2\text{Cl}_2, \delta \text{ ppm})$  : 0.90(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.30-1.80(4H, m), 2.56(3H, s), 3.6-3.7(3H, m), 5.43(2H, s), 6.37(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.12(1H, dd,  $J=8$  及  $\pi$  2Hz), 7.52(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.69(1H, dd,  $J=8$  及  $\pi$  2Hz), 7.76-7.79(2H, m)。

IR(Nujol) : 1684, 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

Mass : m/e 484(M+1).

mp : 228-230°C.

### 实施例 4-2

<1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-((2-ヒドロキシ-1-ペンタン  
)スルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾールの合成(16)>

製造例 15 で得られる 6-((2-ベンゾイルオキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (10.00g) をメタノール (450ml) と共に加熱して溶解させ、その後室温にまで冷却した。この溶液に 10%水酸化ナトリウム水溶液 (7ml) を加え室温で 1 時間攪拌した後、さらに 10%水酸化ナトリウム水溶液 (13.4ml) を加え 50℃で 80 分間加熱攪拌した。反応液を氷冷しながら、1 規定塩酸 (約 50ml) をゆっくり加えて pH 4~5 に調整し、減圧下メタノール (約 300ml) を留去した。濃縮された反応液 (約 150ml) を氷冷して析出した結晶を濾取し、水 (50ml) 及びクロロホルム (50ml) で順次洗浄した。結晶を減圧下加熱して乾燥させた後、アセトン (450ml) を加えて 30 分間還流させ、再び水温にまで冷却して結晶を濾取した。これを減圧下加熱乾燥して、無色粉末状結晶として 1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-((2-ヒドロキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.82(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.26-1.46(4H, m), 2.49(3H, s), 3.51(1H, dd,  $J=14.5$  and  $4.1\text{Hz}$ ), 3.61(1H, dd,  $J=14.5$  and  $7.3\text{Hz}$ ), 3.96(1H, brs), 4.91(1H, brs), 5.58(2H, s), 6.43(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.32(1H, dd,  $J=8.4$  and  $1.8\text{Hz}$ ), 7.68(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.75(1H, d,  $J=1.1\text{Hz}$ ), 7.80(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.10(1H, s), 11.77(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1684\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $224.0-224.4^\circ\text{C}$ 。

#### 実施例 5

< 1 - ( 2 , 4 - ジクロロベンジル ) - 6 - ( ( 4 - ヒドロキシ - 1 - ペンタン ) スルホニルカルバモイル ) - 2 - メチルベンズイミダゾール ( 17 ) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 14 で得られるカルボン酸と ( 4 - ヒドロキシ - 1 - ペンタン ) スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール ( 17 ) を得た。

#### [化合物 ( 17 ) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ,  $\delta$  ppm) : 1.15(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.55(2H, m), 1.90(2H, m), 2.58(3H, s), 3.60(2H, m), 3.80(1H, m), 5.44(2H, s), 6.37(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.12(1H, dd,  $J=8$  及び  $2\text{Hz}$ ), 7.52(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.70(1H, dd,  $J=8$  及び  $2\text{Hz}$ ), 7.76-7.79(2H, m), 8.40(1H, brs)。

$^1\text{NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.99(3H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 1.37-1.47(2H, m), 1.66-1.80(2H, m), 2.49(3H, s), 3.50(1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.55(1H, m), 5.58(2H, s), 6.43(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.32(1H, dd,  $J=8.4$  及び  $2.1\text{Hz}$ ), 7.67(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.75(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.80(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.10(1H, s), 11.84(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1694\text{cm}^{-1}$ 。

Mass (M+): 454.10

## 実施例 5 - 2

<1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-((4-ヒドロキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(17)の合成>

製造例16で得られる6-((4-ベンゾイルオキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-メチルベンズイミダゾール(15.0g)、水酸化ナトリウム(4.08g)、エタノール(80ml)と水(120ml)の混合物を80℃で2時間攪拌した。反応液を塩酸で中和した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を2回水洗し、乾燥、濃縮した。得られた残渣にアセトン(50ml)とジエチルエーテル(75ml)を加えた。析出した結晶を濾別し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥することにより白色結晶(4.2g)を得た。同様の方法を繰り返し6-((4-ベンゾイルオキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-メチルベンズイミダゾール(5.0g)から、同じく白色結晶(3.0g)を得た。結晶を合わせ(7.2g)、アセトンと水の混合溶媒(アセトン/水=9/1, 150ml)を加え、60℃に加熱して結晶を溶解させた。60℃で水(400ml)を加え1時間攪拌した後、室温までゆっくり冷却した。析出した結晶を濾別、乾燥することにより1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-((4-ヒドロキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(17)(6.2g)を得た。

[化合物(17)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 0.99(3H, d, J=6.2Hz), 1.37-1.47(2H, m), 1.66-1.80(2H, m), 2.49(3H, s), 3.50(1H, t, J=7.8Hz), 3.55(1H, m), 5.58(2H, s), 6.43(1H, d, J=8.3Hz), 7.32(1H, dd, J=8.4 and 2.1Hz), 7.67(1H, d, J=8.4Hz), 7.75(1H, d, J=2.0Hz), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 8.10(1H, s), 11.84(1H, brs).

mp: 156.7-157.9℃

## 実施例 6

<1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-((3-ヒドロキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(18)の合成>

実施例 1 と同様の方法により、製造例 14 で得られるカルボン酸と(3-ヒドロキシ-1-ペンタン)スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール(18)を得た。

[化合物(18)の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_2\text{Cl}_2, \delta \text{ ppm})$ : 0.92(3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.40-1.90(4H, m), 2.57(3H, s), 3.6-3.8(3H, m), 5.44(2H, s), 6.36(1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.11(1H, dd,  $J=8$  及び  $2\text{Hz}$ ), 7.53(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 7.69(1H, dd,  $J=8$  及び  $2\text{Hz}$ ), 7.76-7.79(2H, m), 8.40(1H, brs)。

$^1\text{NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta \text{ ppm})$ : 0.80(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.25-1.40(2H, m), 1.64(1H, m), 1.79(1H, m), 2.49(3H, s), 3.37-3.48(1H, m), 3.58(1H, m), 4.64(1H, m), 5.58(2H, s), 6.43(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.32(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.67(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.75(1H, s), 7.80(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.09(1H, s), 11.85(1H, brs)。

。

IR(Nujol):  $1694\text{cm}^{-1}$ 。

mp:  $205.5-206.0^\circ\text{C}$ 。

Mass:  $m/e$  484( $M+1$ )。

## 実施例 6-2

<1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-((3-ヒドロキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(18)の合成>

製造例 17 で得られる 6-((3-ベンゾイルオキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイ

応液を室温に戻し、塩酸で中和 (pH 5) しクロロホルム抽出した。溶媒を留去して得られた固体を水 (50ml) とメタノール (160ml) の混合溶媒に加熱下で溶解した。減圧下、約 1/2 容のメタノールを留去して得られた溶液を一昼夜放置し、析出した結晶を濾別、乾燥することにより 1-(2, 4-ジクロロベンジル)-6-((3-ヒドロキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール (18) (9.00g) を得た。

[化合物 (18) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.80(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.25-1.40(2H, m), 1.64(1H, m), 1.79(1H, m), 2.49(3H, s), 3.37-3.48(1H, m), 3.58(1H, m), 4.64(1H, m), 5.58(2H, s), 6.43(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.32(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.67(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.75(1H, s), 7.80(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.09(1H, s), 11.85(1H, br s)。

IR(Nujol) :  $1694\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $205.5-206.0^\circ\text{C}$ 。

実施例 7

<1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-((E)-1-ペント-1-エン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (19) の合成>

実施例 1 と同様の方法により、製造例 14 で得られるカルボン酸と (1-ペント-1-エン)スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (19) を得た。

[化合物 (19) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\delta$  ppm) : 0.85(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.44(2H, m), 2.18(2H, m), 2.51(3H, s), 5.52(2H, s), 6.48(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.59(1H, m), 6.91(1H, m), 7.14(1H, dd,  $J=8.4$  及び  $2.2\text{Hz}$ ), 7.51(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.61(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.73(1H, dd,  $J=8.5$  及び  $1.6\text{Hz}$ ), 7.87(1H, s)。

mp :  $210-240^\circ\text{C}$

## 実施例 8

< 6 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (20) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 14 で得られるカルボン酸とベンゼンスルホンアミドから、目的のベンズイミダゾール (20) を得た。

[化合物 (20) の物性]

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 2.50 (3H, s), 5.58 (2H, s), 6.41 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.31 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.59-7.76 (6H, m), 7.98 (2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, s), 12.38 (1H, brs)。

IR :  $1684\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $230.5-234.0^\circ\text{C}$ 。

## 実施例 9

< 6 - (N'-ブタンスルホニルヒドラジノカルボニル) - 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (21) の合成 >

製造例 8 で得られる 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 6 - (ヒドラジノカルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (246mg) とトリエチルアミン (0.196ml) を乾燥ジクロロメタン (5.0ml) に溶解し、室温で n-ブタンスルホニルクロリドを滴下した。2 時間攪拌後反応混合物をクロロホルムと水で分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮乾固した。残渣を薄層クロマトグラフィ (クロロホルム/メタノール=30/1) で精製しさらに酢酸エチルから結晶化して 6 - (ブタンスルホニルヒドラジノカルボニル) - 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (21) (76mg) を無色結晶として得た。

[化合物 (21) の物性]

mp :  $208-210^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 2.50 (3H, s), 5.58 (2H, s), 6.41 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.31 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.59-7.76 (6H, m), 7.98 (2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, s), 12.38 (1H, brs)。

8Hz), 7.52(1H, s), 7.72(1H, s), 7.84(2H, s)。

#### 実施例 10

<6-(n-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(22)の合成>

製造例8と同様にして、6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(200mg)とN-(n-ブチル)スルファミド(182mg)から6-(n-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(22)(271mg)を無色結晶として得た。

#### [化合物(22)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.78(3H, t, J=6Hz), 1.24(2H, m), 1.42(2H, m), 2.52(3H, s), 2.90(2H, m), 5.59(2H, s), 6.48(1H, d, J=8Hz), 7.33(1H, d, J=8Hz), 7.64-7.83(4H, m), 8.08(1H, s)。

#### 実施例 11

<1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-[N'-(4-メチルフェニルスルホニル)ウレイド]ベンズイミダゾール(23)の合成>

製造例10で得られる6-アミノ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール(60mg)を乾燥1,4-ジオキサン(1.0ml)に溶解し(4-メチルフェニルスルホニル)イソシアナート(46mg)を加えて室温で1時間攪拌した。析出結晶を濾取して1,4-ジオキサンの洗剤で洗浄し1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-[N'-(4-メチルフェニルスルホニル)ウレイド]ベンズイミダゾール(23)(95mg)を白色粉末として得た。

#### [化合物(23)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.37(3H, s), 2.42(3H, s), 5.42(2H, s), 6.46(1H, d, J=

8Hz), 7.33(1H, d, J=8Hz), 7.64-7.83(4H, m), 8.08(1H, s)。

## 実施例 1 2

< 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (N' - フェニルウレイド) ベンズイミダゾール (24) の合成 >

実施例 1 1 と同様にして、6 - アミノ - 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (157mg) とフェニルイソシアナート (0.06ml) から 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (N' - フェニルウレイド) ベンズイミダゾール (24) (177mg) を得た。

[化合物 (24) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.44(3H, s), 5.44(2H, s), 6.50(1H, d, J=8Hz), 6.93(1H, t, J=8Hz), 7.08(1H, d, J=8Hz), 7.25(2H, t, J=8Hz), 7.34(1H, d, J=8Hz), 7.41(2H, d, J=8Hz), 7.49(1H, d, J=8Hz), 7.59(1H, s), 7.75(1H, s), 8.58(1H, s), 8.67(1H, s)。

## 実施例 1 3

< 1 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (25) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 1 3 で得られる 6 - カルボキシー - 1 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (200mg) と 1 - ペンタンスルホンアミド (123mg) から 1 - (2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (25) (210mg) を白色結晶として得た。

[化合物 (25) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.90(3H, t, J=8Hz), 1.20-1.40(4H, m), 1.62-1.72(2H, m), 2.50(3H, s), 3.49(2H, t, J=8Hz), 5.70(2H, s), 6.56(1H, d, J=8Hz), 7.62

7.71(1H, s)



Mass(ESI) : m/z 500(M-H)。

#### 実施例 14

< 1 - (2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-6-  
- ((E)-1-ペント-1-エン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダ  
ゾール (26) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 13 で得られる 6-カルボキシ-1-(  
2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダ  
ゾール(200mg)と(1-ペント-1-エン)スルホンアミド(121mg)から 1-(2-  
クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-6-((E)-  
1-ペント-1-エン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (2  
6) (192mg)を白色結晶として得た。

#### [化合物 (26) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.84(3H, t, J=8Hz), 1.36-1.49(2H, m), 2.21(2H, q, J=7H  
z), 2.50(3H, s), 5.67(2H, s), 6.54(1H, d, J=8Hz), 6.73(1H, d, J=14Hz), 6  
.80-6.90(1H, m), 7.60(1H, d, J=8Hz), 7.68(1H, d, J=8Hz), 7.78(1H, d, J=8  
Hz), 8.00(1H, s), 8.07(1H, s)。

Mass(ESI) : m/z 498(M-H)。

#### 実施例 15

< 1 - (2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-((E)-2-フェニ  
ルエテニルスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (27) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 14 で得られるカルボン酸と (E)-2-  
フェニルエテニルスルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (27) を得  
た。

#### [化合物 (27) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : 0.84(3H, t, J=8Hz), 1.36-1.49(2H, m), 2.21(2H, q, J=7H  
z), 2.50(3H, s), 5.67(2H, s), 6.54(1H, d, J=8Hz), 6.73(1H, d, J=14Hz), 6  
.80-6.90(1H, m), 7.60(1H, d, J=8Hz), 7.68(1H, d, J=8Hz), 7.78(1H, d, J=8  
Hz), 8.00(1H, s), 8.07(1H, s)。

, m), 8.11(1H, s), 12.17(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1674  $\text{cm}^{-1}$ 。

mp : 291-293°C。

#### 製造例 18

##### (第一工程)

<4-(アセチルアミノ)-3-((2-クロロ-4-フェニルベンジル)アミノ)安息香酸エチルの製造>

製造例1の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル(2.22g)、臭化2-クロロ-4-フェニルベンジル(3.37g)、及び炭酸カリウム(1.66g)から標題の化合物(3.10g)を得た。

##### [化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta \text{ ppm})$  : 1.36(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.92(1H, brs), 2.23(3H, s), 4.2-4.6(5H, m), 7.37(1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.41-7.58(9H, m), 7.64(1H, s)。

##### (第二、第三工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例3続いて製造例5の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-((2-クロロ-4-フェニルベンジル)アミノ)安息香酸エチル(3.00g)から1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールを経由して標題の化合物(2.50g)を得た。

##### [化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \delta \text{ ppm})$  : 2.68(3H, s), 7.76(2H, s), 6.79(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.38(1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.45(2H, t), 7.56(1H, dd,  $J=1.7$  and  $8.1\text{Hz}$ ), 7.67(2H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.76(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.86(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.93(1H, d

<1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール(28)の合成>

実施例1と同様の方法により、製造例18で得られるカルボン酸と1-ペンタンスルホンアミドから目的のベンズイミダゾール(28)を得た。

[化合物(28)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.80(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.20-1.28(2H, m), 1.31-1.38(2H, m), 1.63-1.71(2H, m), 2.54(3H, s), 3.49(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 5.65(2H, s), 6.50(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.39(1H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.46(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.54(1H, dd,  $J=8.0$  及び  $1.6\text{Hz}$ ), 7.66(2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.70(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.81(1H, dd,  $J=8.5$  及び  $1.3\text{Hz}$ ), 7.87(1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.15(1H, s), 11.89(1H, s)。

IR(Nujol):  $1683\text{ cm}^{-1}$ 。

mp:  $210-212.5^\circ\text{C}$ 。

#### 実施例17

<1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-2-メチル-6-((E)-1-ペント-1-エン)スルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール(29)の合成>

実施例1と同様の方法により、製造例18で得られるカルボン酸と(1-ペント-1-エン)スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール(29)を得た。

[化合物(29)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.84(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.38-1.47(2H, m), 2.21(2H, quartet,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.52(3H, s), 5.63(2H, s), 6.47(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.75(1H, d,  $J=15.2\text{Hz}$ ), 6.82-6.88(1H, m), 7.38(1H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.45(2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.52(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.65(2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.68(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 11.89(1H, s)。

IR(Nujol):  $1675\text{ cm}^{-1}$ 。

mp : 234-235°C。

#### 実施例 18

< 1 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 2-メチル-6 - ( (4-メチルベンゼン) スルホンカルバモイル) ベンズイミダゾール (30) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 18 で得られるカルボン酸と 4-メチルベンゼンスルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (30) を得た。

[化合物 (30) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.35(3H, s), 2.51(3H, s), 5.63(2H, s), 6.46(1H, d, J=8.1Hz), 7.37-7.40(3H, m), 7.45(2H, t, J=7.6Hz), 7.51(1H, dd, J=8.0 及び 1.6Hz), 7.63-7.67(3H, m), 7.72(1H, dd, J=8.5 及び 1.4Hz), 7.83-7.87(3H, m), 8.08(1H, d, J=1.2Hz), 12.33(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1682 cm<sup>-1</sup>。

mp : 251.8-252.3°C。

#### 実施例 19

< 1 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 2-メチル-6 - ( (E) - 2-フェニルエテニル) スルホンカルバモイル) ベンズイミダゾール (31) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 18 で得られるカルボン酸と ( (E) - 2-フェニルエテニル) スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (31) を得た。

[化合物 (31) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.52(3H, s), 5.63(2H, s), 6.46(1H, d, J=8.1Hz), 7.36-7.47(6H, m), 7.50(1H, s), 7.51(1H, d, J=8.7Hz), 7.60(1H, d, J=15.5 Hz), 7.64(2H, d, J=8.6Hz), 7.67(1H, d, J=8.6Hz), 7.73(2H, d, J=6.9Hz), 7

IR(Nujol) : 1677 cm<sup>-1</sup>。

mp : 267-268°C。

#### 実施例 20

<1-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-6-((5-クロロチオフエン-2-イル)スルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(32)の合成>

実施例 1 と同様の方法により、製造例 18 で得られるカルボン酸と(5-クロロチオフエン-2-イル)スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール(32)を得た。

[化合物(32)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.61(3H, s), 5.71(2H, s), 6.63(1H, d, J=7.8Hz), 7.16(1H, d, J=4.0Hz), 7.38(1H, t, J=7.2Hz), 7.45(2H, t, J=7.6Hz), 7.53(1H, d, J=8.1Hz), 7.56(1H, brs), 7.66(2H, d, J=8.6Hz), 7.70(1H, d, J=8.6Hz), 7.86(1H, d, J=1.5Hz), 7.89(1H, d, J=8.4Hz), 8.13(1H, s)。

IR(Nujol) : 1691 cm<sup>-1</sup>。

mp : 292-293°C。

#### 製造例 19

(第一工程)

<4-(アセチルアミノ)-3-((4-ブロモ-2-クロロベンジル)アミノ)安息香酸エチルの製造>

製造例 1 の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル(2.22g)、臭化 4-ブロモ-2-クロロベンジル(2.60g)、及び炭酸カリウム(1.66g)から標題の化合物(3.00g)を得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.23(3H, d, J=7.1Hz), 2.10(3H, s), 4.18(2H, q,

Hz), 7.16(1H, d, J=4.0Hz), 7.38(1H, t, J=7.2Hz), 7.45(2H, t, J=7.6Hz), 7.53(1H, d, J=8.1Hz), 7.56(1H, brs), 7.66(2H, d, J=8.6Hz), 7.70(1H, d, J=8.6Hz), 7.86(1H, d, J=1.5Hz), 7.89(1H, d, J=8.4Hz), 8.13(1H, s)。

-8.2Hz), 7.50(1H, dd, J=1.8 and 8.3Hz), 7.75(1H, d, J=1.7Hz), 9.38(1H, s )。

(第二、第三工程)

<1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例3続いて製造例5の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)アミノ安息香酸エチル(3.00g)から1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールを経由して標題の化合物(2.03g)を得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 2.50(3H, s), 5.58(2H, s), 6.45(1H, d, J=8.4Hz), 7.45(1H, dd, J=2.0 and 8.4Hz), 7.63(1H, d, J=8.4Hz), 7.80(1H, dd, J=1.4 and 8.4Hz), 7.84(1H, d, J=2.0Hz), 7.97(1H, d, J=1.4Hz), 12.7(1H, brs)。

実施例21

<1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((E)-1-ペント-1-エン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(33)の合成>

実施例1と同様の方法により、製造例19で得られるカルボン酸と(1-ペント-1-エン)スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール(33)を得た。

[化合物(33)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): 0.85(3H, t, J=7.3Hz), 1.40-1.47(2H, m), 2.22(2H, quartet, J=7.0Hz), 2.48(3H, s), 5.55(2H, s), 6.34(1H, d, J=8.4Hz), 6.75(1H, d, J=15.2Hz), 6.82-6.88(1H, m), 7.44(1H, d, J=8.4Hz), 7.66(1H, d, J=8.4Hz), 7.77(1H, d, J=8.4Hz), 7.85(1H, s), 8.06(1H, s), 11.95(1H, brs)

Chemical structure of compound 33 is shown.

mp : 254-255°C。

#### 実施例 2 2

< 1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (34) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 19 で得られるカルボン酸と (4 - メチルベンゼン) スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (34) を得た。

[化合物 (34) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.37(3H, s), 2.47(3H, s), 5.54(2H, s), 6.32(1H, d, J=8.4Hz), 7.40(2H, d, J=8.2Hz), 7.43(1H, dd, J=8.5及7.1.8Hz), 7.63(1H, d, J=8.5Hz), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.84-7.88(3H, m), 8.04(1H, s), 12.31(1H, brs)。

mp : 245-246°C。

#### 実施例 2 3

< 1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (E) - 2 - フェニルエテニルスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (35) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 19 で得られるカルボン酸と ( (E) - 2 - フェニルエテニル) スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (35) を得た。

[化合物 (35) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.47(3H, s), 5.54(2H, s), 6.34(1H, d, J=8.4Hz), 7.41-7.45(4H, m), 7.48(1H, d, J=15.5Hz), 7.62(1H, d, J=15.4Hz), 7.65(1H, d, J=8.5Hz), 7.75(2H, d, J=7.8Hz), 7.79(1H, d, J=8.6Hz), 7.85(1H, d, J=1.8Hz), 8.10(1H, s), 12.18(1H, brs)。

mp : 252-253°C。

### 实施例 24

＜ 1－（４－ブromo－2－クロロベンジル）－6－（（5－クロロチオフェン－  
2－イル）スルホニルカルバモイル）－2－メチルベンズイミダゾール（36）  
の合成＞

実施例 1 と同様の方法により、製造例 19 で得られるカルボン酸と（5-クロロチオフエン-2-イル）スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール（36）を得た。

〔化合物（36）の物性〕

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.55(3H, s), 5.62(2H, s), 6.48(1H, d, J=8.5Hz), 7.18(1H, d, J=4.0Hz), 7.44(1H, dd, J=8.3及7.1.8Hz), 7.57(1H, s), 7.68(1H, d, J=8.6Hz), 7.85-7.88(2H, m), 8.07(1H, s)。

IR(Nujol) : 1692  $\text{cm}^{-1}$ .

mp : 308-309°C.

## 製造例 20

(第一、第二、第三工程)

＜１－（４－（ベンジルオキシベンジル）－２－クロロベンジル）－６－カルボキシ－２－メチルベンズイミダゾールの製造＞

製造例 1、製造例 3、続いて製造例 5 の方法に従い、4-(アセチルアミノ) - 3-アミノ安息香酸エチル (0.74g)、塩化 4-(ベンジルオキシベンジル) - 2-クロロベンジル (1.07g)、炭酸カリウム (0.55g)、及び よう化ナトリウム (0.25g) から 4-(アセチルアミノ) - 3-(4-(ベンジルオキシベンジル) - 2-クロロベンジル) アミノ 安息香酸エチル及び 1-(4-(ベンジルオキシベンジル) - 2-クロロベンジル) - 6-(エトキシカルボニル) - 2-メチルベンズイミダゾールを経由して標題の化合物 (0.50g) を得た。



, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.92(1H, dd,  $J=2.2$  and  $8.8\text{Hz}$ ), 7.22(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.29-7.42(5H, m), 7.63(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.80(1H, dd,  $J=1.3$  and  $8.8\text{Hz}$ ), 7.97(1H, s), 12.76(1H, brs)。

#### 実施例 25

<1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール(37)の合成>

実施例1と同様の方法により、製造例20で得られるカルボン酸と1-ペンタンスルホンアミドから目的のベンズイミダゾール(37)を得た。

[化合物(37)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.81(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.22-1.38(4H, m), 1.64-1.72(4H, m), 2.49(3H, s), 3.49(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 5.09(2H, s), 5.51(2H, s), 6.46(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.90(1H, dd,  $J=8.7$ 及び $2.5\text{Hz}$ ), 7.24(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.34-7.42(4H, m), 7.66(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.79(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.09(1H, s), 11.88(1H, brs)。

IR(Nujol):  $1681\text{ cm}^{-1}$ 。

mp:  $190.5-191.5^\circ\text{C}$ 。

#### 実施例 26

<1-(4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(4-メチルベンゼン)スルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール(38)の合成>

実施例1と同様の方法により、製造例20で得られるカルボン酸と(4-メチルベンゼン)スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール(38)を得た。

[化合物(38)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.37(3H, s), 2.47(3H, s), 5.08(2H, s), 5.49(2H,

6Hz), 7.85(2H, d, J=8.3Hz), 8.02(1H, s), 12.35(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1710  $\text{cm}^{-1}$ 。

mp : 235.5-236.5°C。

#### 実施例 27

< 6 - ( ( 5 - ブロモチフェン - 2 - イル ) スルホニルカルバモイル ) - 1 -  
 ( 2 , 4 - ジクロロベンジル ) - 2 - メチルベンズイミダゾール ( 39 ) の合成  
 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 14 で得られるカルボン酸と ( 5 - ブロ  
 モチオフェン - 2 - イル ) スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール ( 39  
 ) を得た。

[化合物 ( 39 ) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.56(3H, s), 5.64(2H, s), 6.56(1H, d, J=8.0Hz),  
 7.28(1H, d, J=4.0Hz), 7.32(1H, dd, J=8.4及び2.1Hz), 7.54(1H, d, J=1.6Hz  
 ), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.75(1H, d, J=2.2Hz), 7.86(1H, d, J=7.7Hz), 8.0  
 8(1H, s) 。

IR(Nujol) : 1699, 1683  $\text{cm}^{-1}$ 。

mp : 302-303°C。

#### 実施例 28

< 6 - ( ( 5 - ブロモチフェン - 2 - イル ) スルホニルカルバモイル ) - 1 -  
 ( 2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル ) - 2 - メチルベンズイミダゾール ( 40  
 ) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 18 で得られるカルボン酸と ( 5 - ブロ  
 モチオフェン - 2 - イル ) スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール ( 40  
 ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.56(3H, s), 5.64(2H, s), 6.56(1H, d, J=8.0Hz), 7.28(1H, d, J=4.0Hz), 7.32(1H, dd, J=8.4及び2.1Hz), 7.54(1H, d, J=1.6Hz), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.75(1H, d, J=2.2Hz), 7.86(1H, d, J=7.7Hz), 8.08(1H, s) 。

7.26(1H, d, J=4.0Hz), 7.38(1H, t, J=7.3Hz), 7.45(2H, t, J=7.6Hz), 7.51-7.54(2H, m), 7.66(2H, d, J=7.5Hz), 7.71(1H, d, J=8.6Hz), 7.86(1H, d, J=1.7Hz), 7.89(1H, d, J=8.7Hz), 8.14(1H, s)。

IR(Nujol) : 1700, 1684  $\text{cm}^{-1}$ 。

mp : 280-281°C。

#### 製造例 2 1

(第一、第二、第三工程)

< 6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチルオキシ)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造 >

製造例 1、製造例 3、続いて製造例 5 の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル (0.333g)、塩化 2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチルオキシ)ベンジル (0.49g)、炭酸カリウム (0.25g)、及び 1-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾールを経由して標題の化合物 (0.52g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.00(2H, m), 1.21(3H, m), 1.61-1.83(6H, m), 2.52(3H, s), 3.75(2H, d, J=6.4Hz), 5.51(2H, s), 6.55(1H, d, J=8.7Hz), 6.81(1H, dd, J=2.4 and 8.6Hz), 7.10(1H, d, J=2.4Hz), 7.61(1H, d, J=8.4Hz), 7.78(1H, dd, J=1.4 and 8.4Hz), 7.94(1H, s), 12.70(1H, brs)。

#### 実施例 2 9

< 1-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルメチルオキシ)ベンジル)-2-メ

実施例 1 と同様の方法により、製造例 2 1 で得られるカルボン酸と 1-ペンタンスルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (4 1) を得た。

[化合物 (4 1) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.81(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 0.95-1.03(2H, m), 1.11-1.39(5H, m), 1.60-1.78(8H, m), 2.49(3H, s), 3.49(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.75(2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 5.50(2H, s), 6.44(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.80(1H, dd,  $J=8.7$ 及び $2.6\text{Hz}$ ), 7.12(1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.66(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.78(1H, dd,  $J=8.5$ 及び $1.7\text{Hz}$ ), 8.09(1H, d,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 11.86(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1700, 1666  $\text{cm}^{-1}$ 。

mp : 184-185°C。

#### 実施例 3 0

< 1- (2-クロロ-4- (シクロヘキシルメチルオキシ) ベンジル) -2-メチル-6- ( (4-メチルベンゼン) スルホンカルバモイル) ベンズイミダゾール (4 2) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 2 1 で得られるカルボン酸と (4-メチルベンゼン) スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (4 2) を得た。

[化合物 (4 2) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.95-1.04(2H, m), 1.09-1.26(3H, m), 1.60-1.79(6H, m), 2.37(3H, s), 2.47(3H, s), 3.75(2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 5.49(2H, s), 6.41(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.79(1H, dd,  $J=8.6$ 及び $2.5\text{Hz}$ ), 7.11(1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 7.41(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.62(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.86(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.04(1H, s), 12.30(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1698  $\text{cm}^{-1}$ 。

mp : 228-230°C

(2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール (43) の合成  
>

実施例 1 と同様の方法により、製造例 14 で得られるカルボン酸と (5-クロロチオフェン-2-イル) スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (43) を得た。

[化合物 (43) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.57(3H, s), 5.65 (2H, s), 6.59(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.19(1H, d,  $J=4.1\text{Hz}$ ), 7.32(1H, dd,  $J=8.4$ 及び $2.1\text{Hz}$ ), 7.60(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.70(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.76(1H, d,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.88(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 8.10(1H, s)。

IR(Nujol) : 1700, 1684  $\text{cm}^{-1}$ 。

mp : 301-302°C。

実施例 32

< 1 - (4-ブロモ-2-クロロベンジル) - 6 - ( (5-ブロモチオフェン-2-イル) スルホニルカルバモイル) - 2-メチルベンズイミダゾール (44) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 19 で得られるカルボン酸と (5-ブロモチオフェン-2-イル) スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (44) を得た。

[化合物 (44) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.55(3H, s), 5.62(2H, s), 6.49(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.29(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.44(1H, dd,  $J=8.4$ 及び $1.9\text{Hz}$ ), 7.55(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 7.69(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.85-7.88(2H, m), 8.09(1H, s)。

IR(Nujol) : 1700, 1684  $\text{cm}^{-1}$ 。

実施例 33

<1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(45)の合成>

実施例1と同様の方法により、製造例14で得られるカルボン酸と(4-ビニルベンゼン)スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール(45)を得た。

[化合物(45)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.47(3H, s), 5.45(1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 5.57(2H, s), 6.01(1H, d,  $J=17.7\text{Hz}$ ), 6.41(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.81(1H, dd,  $J=17.7$ 及び $11.0\text{Hz}$ ), 7.30(1H, dd,  $J=8.4$ 及び $2.0\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.67-7.74(4H, m), 7.93(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.05(1H, s)。

IR(Nujol):  $1683\text{ cm}^{-1}$ 。

mp:  $213-214^\circ\text{C}$ 。

#### 実施例34

<1-(2-クロロ-4-ブロモベンジル)-2-メチル-6-((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(46)の合成>

実施例1と同様の方法により、製造例19で得られるカルボン酸と(4-ビニルベンゼン)スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール(46)を得た。

[化合物(46)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.46(3H, s), 5.45(1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 5.55(2H, s), 6.01(1H, d,  $J=17.6\text{Hz}$ ), 6.33(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.81(1H, dd,  $J=17.6$ 及び $11.0\text{Hz}$ ), 7.43(1H, dd,  $J=8.4$ 及び $2.0\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.67-7.73(3H, m), 7.85(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.93(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.05(1H, d,  $J=1.3\text{Hz}$ )。

IR(Nujol):  $1683\text{ cm}^{-1}$ 。

mp:  $241-243^\circ\text{C}$ 。

#### 実施例35

実施例 1 と同様の方法により、製造例 18 で得られるカルボン酸と（４－ビニルベンゼン）スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール（４７）を得た。

〔化合物（４７）の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.51(3H, s), 5.42(1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 5.62(2H, s), 5.97(1H, d,  $J=17.7\text{Hz}$ ), 6.46(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.78(1H, dd,  $J=17.6$ 及び $10.9\text{Hz}$ ), 7.37(1H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.44(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.51(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.59-7.69(5H, m), 7.74(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.84(1H, s), 7.91(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.07(1H, s)。

IR(Nujol) :  $1694\text{ cm}^{-1}$ 。

mp :  $174-175^\circ\text{C}$ 。

実施例 36

< 1- (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチル- 6- ( (4-メチルベンゼン) スルホンカルバモイル) ベンズイミダゾール (48) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 14 で得られるカルボン酸と（４－メチルベンゼン）スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール（４８）を得た。

〔化合物（４８）の物性〕

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.37(3H, s), 2.46(3H, s), 5.56(2H, s), 6.40(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.30(1H, dd,  $J=8.4$ 及び $2.1\text{Hz}$ ), 7.40(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.63(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.71(1H, dd,  $J=8.5$ 及び $1.5\text{Hz}$ ), 7.74(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.85(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 8.04(1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 12.35(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1684\text{ cm}^{-1}$ 。

mp :  $248-250^\circ\text{C}$ 。

実施例 37

< (1) (1- (2, 4-ジクロロフェニル) エチル) - 2-メチル- 6-

特開平 8-325213 号公報の方法により得られた (R) - (1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル) アミン (光学純度 : 93% ee) と 3 - フルオロ - 4 - ニトロ安息香酸から (R) - 3 - ( (1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル) アミノ) - 4 - ニトロ安息香酸を得た。このものをエタノール溶媒中、硫酸酸性下でエチルエステル化した後、還元鉄で還元し、ピリジン中塩化アセチルによりアセチル化、つづいてエタノール中塩酸により環化し、つづいて加水分解することにより対応するカルボン酸を得た。

実施例 1 と同様の方法により、このカルボン酸と 1 - ペンタンスルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (49) を得た。

[化合物 (49) の物性]

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.81(3H, t), 1.26(2H, m), 1.36(2H, m), 1.67(2H, m), 1.95(3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.56(3H, s), 3.48(2H, t), 6.01(1H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.57-7.61(2H, m), 7.63(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.70(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.75(1H, s), 7.87(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 11.93(1H, brs)。

IR (Nujol) :  $1683\text{ cm}^{-1}$ 。

mp :  $248.5-251^\circ\text{C}$ 。

$[\alpha]_D^{25}$  :  $+12.7$  (c 0.31, MeOH)。

光学純度 : 90% ee (Chiralpak AS を用いて液体クロマトグラフィー分析した)。

実施例 38

< ( - ) - 1 - (1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル) - 2 - メチル - 6 - (1 - ペンタンスルホンニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (50) の合成 >

特開平 8-325213 号公報の方法により得られた (S) - (1 - (2, 4 - ジクロロフェニル) エチル) アミン (光学純度 : 96% ee) と 3 - フルオロ -



酸酸性下でエチルエステル化した後、還元鉄で還元し、ピリジン中塩化アセチルによりアセチル化、つづいてエタノール中塩酸により環化し、つづいて加水分解することにより対応するカルボン酸を得た。

実施例 1 と同様の方法により、このカルボン酸とスルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (50) を得た。

[化合物 (50) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.81(3H, t), 1.26(2H, m), 1.36(2H, m), 1.67(2H, m), 1.95(3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.56(3H, s), 3.48(2H, t), 6.01(1H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.57-7.61(2H, m), 7.63(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.70(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.75(1H, s), 7.87(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 11.93(1H, brs)。

IR(Nujol) :  $1683\text{ cm}^{-1}$ 。

mp :  $243-246^\circ\text{C}$ 。

$[\alpha]_D^{25}$  :  $-7.99$ (c 0.31, MeOH)。

#### 実施例 39

<1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-((1-ペント-4-エン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (51) の合成>

実施例 1 と同様の方法により、製造例 19 で得られるカルボン酸と (1-ペント-4-エン)スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (51) を得た。

[化合物 (51) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 1.75-1.81(2H, m), 2.12-2.18(2H, m), 2.50(3H, s), 3.50(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 4.97(1H, d,  $J=10.0\text{Hz}$ ), 5.10(1H, dd,  $J=1.7$  及び  $18.2\text{Hz}$ ), 5.56(2H, s), 5.70-5.79(1H, m), 6.36(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.44(1H, d,  $J=8.4$  及び  $1.9\text{Hz}$ ), 7.68(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.89(1H, dd,  $J=8.4$  及び  $1.5\text{Hz}$ ), 7.86(1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.10(1H, d,  $J=1.4\text{Hz}$ ), 11.95(1H, brs)。

## 実施例 40

< 1 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 2-メチル-6-((1-ベン  
ト-4-エン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(52)の合成>

実施例1と同様の方法により、製造例18で得られるカルボン酸と(1-ベン  
ト-4-エン)スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール(52)を得た。

[化合物(52)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.75-1.81(2H, m), 2.11-2.17(2H, m), 2.54(3H, s), 3.50(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 4.96(1H, d,  $J=10.3\text{Hz}$ ), 5.00(1H, dd,  $J=17.2$  及び  $1.6\text{Hz}$ ), 5.65(2H, s), 5.70-5.78(1H, m), 6.50(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.39(1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.46(2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.54(1H, dd,  $J=8.1$  及び  $1.8\text{Hz}$ ), 7.66(2H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.70(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.82(1H, dd,  $J=8.5$  及び  $1.6\text{Hz}$ ), 7.86(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 8.16(1H, s), 11.98(1H, brs)。

IR(Nujol):  $1682\text{ cm}^{-1}$ 。

mp:  $180-185^\circ\text{C}$ 。

## 製造例 22

(第一、第二、第三工程)

< 6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2-メチルベン  
ズイミダゾールの製造>

製造例1、製造例3、続いて製造例5の方法に従い、4-(アセチルアミノ)  
-3-アミノ安息香酸エチル(1.11g)、塩化2-クロロ-4-ニトロベンジル(  
1.29g)、炭酸カリウム(1.38g)、及び よう化ナトリウム(0.30g)から4-(  
アセチルアミノ)-3-((2-クロロ-4-ニトロベンジル)アミノ)安息香  
酸エチル及び1-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-6-(エトキシカルボ  
ニル)-2-メチルベンズイミダゾールを経由して標題の化合物(0.37g)を得た

製造例 11

<1-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール(53)の合成>

実施例1と同様の方法により、製造例22で得られるカルボン酸と1-ペンタンスルホンアミドから目的のベンズイミダゾール(53)を得た。

[化合物(53)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.80(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.21-1.37(4H, m), 1.62-1.68(2H, m), 2.49(3H, s), 3.40-3.47(2H, m), 5.72(2H, s), 6.62(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.68(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.81(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 8.06-8.10(2H, m), 8.42(1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 11.88(1H, brs)。

製造例23

(第一、第二工程)

<1-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例1続いて製造例3の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル(2.44g)、臭化2-クロロ-4-ヨードベンジル(4.53g)、及び炭酸カリウム(3.73g)から4-(アセチルアミノ)-3-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)アミノ安息香酸エチルを経由して標題の化合物(2.75g)を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.39(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.56(3H, s), 4.38(2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.38(2H, s), 6.11(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.42(1H, dd,  $J=8.2$  and  $1.5\text{Hz}$ ), 7.75(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.75(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.82(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.96(1H, dd,  $J=8.4$  and  $1.4\text{Hz}$ )。

(第三工程)

1-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.91g)、フェニルアセチレン (1.02g)、酢酸パラジウム (II) (0.045g)、トリフェニルフォスフィン (0.105g)、トリ *n*-ブチルアミン (1.12g)、よう化銅 (I) (0.038g)、及び *N,N*-ジメチルホルムアミド (5ml) の混合物を 70°C で 1 時間、100°C で 30 分間攪拌した。反応液を冷却し、アセトンを加え、セライトを用いて濾過した。濾液を濃縮して得られた残渣に酢酸エチルに溶かし、1 規定塩酸と 10% 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮して 1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの粗精製物を得た。このものは直ちに次の工程に用いた。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.40(3H, t, J=7.2Hz), 2.61(3H, s), 4.38(2H, q, J=7.1Hz), 5.46(2H, s), 6.39(1H, d, J=8.1Hz), 7.25(1H, d, J=8.3Hz), 7.32-7.36(3H, m), 7.48-7.52(2H, m), 7.64(1H, d, J=1.4Hz), 7.81(1H, d, J=8.5Hz), 7.95(1H, s), 8.00(1H, d, J=8.5Hz)。

(第四工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 5 の方法に従い、上記の方法で得た 1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールから標題の化合物 (0.100g) を得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.52(3H, s), 5.66(2H, s), 6.55(1H, d, J=8.1Hz), 7.38-7.44(4H, m), 7.52-7.57(2H, m), 7.64(1H, d, J=8.4Hz), 7.76(1H, d,

<1-(2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(54)の合成>  
実施例1と同様の方法により、製造例23で得られるカルボン酸と1-ペンタンスルホンアミドから目的のベンズイミダゾール(54)を得た。

[化合物(54)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.80(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.21-1.38(4H, m), 1.63-1.71(2H, m), 2.49(3H, s), 3.49(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 5.63(2H, s), 6.47(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.40-7.46(4H, m), 7.52-7.57(2H, m), 7.69(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.77-7.82(2H, m), 8.12(1H, s), 11.90(1H, brs)。

mp: 224-225°C。

#### 製造例24

(第一工程)

<1-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造方法>

製造例23で得られる1-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.91g)、フェニルアセチレン(1.04g)、酢酸パラジウム(II)(0.068g)、トリフェニルフォスフィン(0.16g)、トリ $n$ -ブチルアミン(1.12g)、及び $N,N$ -ジメチルホルムアミド(10ml)の混合物を60°Cで終夜攪拌した。反応液を冷却し、酢酸エチルと水を加えて抽出した。有機層を乾燥、濃縮して得られた残渣をアセトンに溶かし、活性炭で脱色した。濾過により固体を除き、濾液を濃縮することにより1-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの粗精製物(0.68g)を得た。

[化合物の物性]

H, d,  $J=16.2\text{Hz}$ ), 7.20(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.28(1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.36(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.48(2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.61(1H, s), 7.56(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.96(1H, s), 8.00(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )。

(第二工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例5の方法に従い、1-(2-クロロ-4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.68g)から標題の化合物(0.49g)を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_5$ ,  $\delta$  ppm): 2.54(3H, s), 5.62(2H, s), 6.58(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.21(1H, d,  $J=16.5\text{Hz}$ ), 7.27(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.31(1H, d,  $J=16.4\text{Hz}$ ), 7.36(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.44(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.57(2H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.80(2H, dd,  $J=8.4$  and  $1.5\text{Hz}$ ), 7.97(1H, s), 12.69(1H, brs)。

実施例43

<1-(2-クロロ-4-(*E*-2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール(55)の合成>

実施例1と同様の方法により、製造例24で得られるカルボン酸と1-ペンタンスルホンアミドから目的のベンズイミダゾール(55)を得た。

[化合物(55)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.79(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.21-1.37(4H, m), 1.63-1.70(2H, m), 2.51(3H, s), 3.48(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 5.60(2H, s), 6.48(1H, d,  $J$

.68(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, d, J=8.5Hz), 7.83(1H, s), 8.12 (1H, s), 11.90(1H, brs)。

mp : 242-243°C。

#### 実施例 4 4

< 1 - (2-クロロ-4-((E)-2-フェニルエテニル)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (56) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 2 4 で得られるカルボン酸と (4-メチルベンゼン)スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (56) を得た。

[化合物 (56) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.35(3H, s), 2.49(3H, s), 5.58(2H, s), 6.46(1H, d, J=8.1Hz), 7.21(1H, t, J=16.5Hz), 7.28(1H, t, J=7.4Hz), 7.31(1H, d, J=16.6Hz), 7.34-7.44(6H, m), 7.58(2H, d, J=7.6Hz), 7.64(1H, d, J=8.5Hz), 7.71(1H, d, J=8.6Hz), 7.82(1H, s), 7.85(1H, d, J=8.3Hz), 8.06(1H, s), 12.30(1H, brs)。

mp : 250-252°C。

#### 製造例 2 5

(第一、第二工程)

< 6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-1-イル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造 >

製造例 2 3 で得られる 1-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (1.21g)、1-ヘキセン (1.12g)、酢酸パラジウム (II) (0.09g)、トリフェニルフォスフィン (0.21g)、トリ *n*-ブチルアミン (1.49g)、及び *N,N*-ジメチルホルムアミド (15ml)

ことにより 1-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-1-イル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.99g) を得た。このものは直ちに製造例 5 の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-2-イル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールを約 10% 含む標題の化合物 (0.64g) に変換した。このものは直ちに次の工程に用いた。

#### 実施例 4 5

<1-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-1-イル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (57) の合成>

実施例 1 と同様の方法により、製造例 2 5 で得られるカルボン酸と 1-ペンタンスルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (57) を得た。

[化合物 (57) の物性]

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.70-0.90 (6H, m), 1.21-1.71 (10H, m), 1.91-2.17 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.48 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 5.10-5.85 (3H, m), 6.33-6.41 (2H, m), 7.03-7.40 (1H, m), 7.53-7.59 (1H, m), 7.67 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.10 (1H, s), 11.87 (1H, brs)。

mp : 175-177°C。

#### 実施例 4 6

<1-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-1-イル)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (58) の合成>

実施例 1 と同様の方法により、製造例 2 5 で得られるカルボン酸と (4-メチルベンゼン)スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (58) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.70-0.90 (6H, m), 1.21-1.71 (10H, m), 1.91-2.17 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.48 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 5.10-5.85 (3H, m), 6.33-6.41 (2H, m), 7.03-7.40 (1H, m), 7.53-7.59 (1H, m), 7.67 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.10 (1H, s), 11.87 (1H, brs)。



H, m), 2.36(3H, s), 2.488及び2.491(3H, 2s), 5.08-5.86(3H, m), 6.31-6.42(2H, m), 7.02-7.38(1H, m), 7.39(2H, d, J=8.1Hz), 7.52-7.60(1H, m), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 7.71(1H, d, J=8.6Hz), 7.85(2H, d, J=8.1Hz), 8.02-8.07(1H, m), 12.31(1H, brs)。

mp : 190-192°C。

#### 実施例 4 7

< 1 - (2-クロロ-4-(2-フェニルエチル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(59)の合成 >

実施例 4 3 で得た化合物(55)(0.24g)の酢酸(10ml)溶液に酸化白金(0.010mg)を加え、水素雰囲気(1気圧)下、室温にて1時間半攪拌した。不溶物を濾過により除いた後、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を2-プロパノールと水の混合溶媒から結晶化させ、目的のベンズイミダゾール(59)(0.22g)を得た。

#### [化合物(59)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.80(3H, t, J=7.1Hz), 1.21-1.40(4H, m), 1.64-1.72(2H, m), 2.48(3H, s), 2.84(4H, s), 3.48(2H, t, J=7.6Hz), 5.55(2H, s), 6.39(1H, d, J=7.9Hz), 7.09(1H, d, J=8.0Hz), 7.15(1H, t, J=7.5Hz), 7.27(3H, m), 7.19(2H, d, J=7.5Hz), 7.24(2H, t, J=7.5Hz), 7.43(1H, s), 7.67(1H, d, J=8.3Hz), 7.79(1H, d, J=8.5Hz), 8.09(1H, s), 11.85(1H, brs)。

mp : 187-189°C。

#### 製造例 2 6

##### (第一工程)

< 1 - (4-*t*-ブチルチオ-2-クロロベンジル)-6-(エトキシカルボニ

キシカルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.702g)、テトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0) (0.357g)、トリ *n*-ブチルアミン (0.573g)、*t*-ブチルメルカプタン (0.397g) 及び *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (3ml) の混合物を 60 °C で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカルムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製することにより 1 - (4 - *t*-ブチルチオ - 2 - クロロベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.500g) を得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.28(9H, s), 1.39(3H, m), 2.56(3H, s), 4.37(2H, m), 5.43(2H, s), 6.36(1H, d, J=8.0Hz), 7.25(1H, dd, J=1.5 and 8.0Hz), 7.65(1H, d, J=1.5Hz), 7.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.94(1H, s), 8.00(1H, dd, J=1.4 and 8.4Hz)。

(第二工程)

<6 - カルボキシ - 1 - (4 - *t*-ブチルチオ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 5 の方法に従い、1 - (4 - *t*-ブチルチオ - 2 - クロロベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.500g) から標題の化合物 (0.356g) を得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.21(9H, s), 2.51(3H, s), 5.65(2H, s), 6.56(1H, d, J=8.0Hz), 7.36(1H, dd, J=1.6 and 8.0Hz), 7.62(1H, d, J=1.6Hz), 7.63(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, d, J=8.4Hz), 7.97(1H, s), 12.7(1H, brs)。

実施例 48

<1 - (4 - *t*-ブチルチオ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (1 -

ンスルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (60) を得た。

[化合物 (60) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.80(3H, t, J=7.2Hz), 1.21-1.29(11H, m), 1.34(2H, m), 1.67(2H, m), 2.49(3H, s), 3.49(2H, m), 5.62(2H, s), 6.46(1H, d, J=8.0Hz), 7.36(1H, d, J=8.0Hz), 7.64(1H, s), 7.68(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, d, J=8.5Hz), 8.12(1H, s), 11.84(1H, brs)。

mp : 163-165°C。

#### 実施例 49

< 1 - (4 - t - ブチルチオ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (61) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 26 で得られるカルボン酸と (4 - メチルベンゼン) スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (61) を得た。

[化合物 (61) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.21(9H, s), 2.37(3H, s), 2.46(3H, s), 5.61(2H, s), 6.44(1H, d, J=7.9Hz), 7.35(1H, d, J=7.9Hz), 7.40(2H, d, J=8.1Hz), 7.61-7.67(2H, m), 7.71(1H, d), 7.85(2H, d, J=8.3Hz), 8.05(1H, s), 12.3(1H, brs)。

mp : 208.5-210.5°C。

#### 製造例 27

(第一工程)

< 4 - (アセチルアミノ) - 3 - ( (2 - クロロ - 4 - (フェノキシメチル) ベンジル) アミノ) 安息香酸エチルの製造 >

製造例 1 の方法に従い、4 - (アセチルアミノ) - 3 - アミノ安息香酸エチル

＜１－（２－クロロ－４－（フェノキシメチル）ベンジル）－６－（エトキシカルボニル）－２－メチルベンズイミダゾールの製造＞

(第三工程)

製造例 5 の方法に従い、上記の方法で得られた 1-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールから標題の化合物 (0.78g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.52(3H, s), 5.07(2H, s), 5.61(2H, s), 6.56(1H, d, J=7.8Hz), 6.92(1H, t, J=7.1Hz), 6.97(2H, d, J=7.5Hz), 7.27(3H, m), 7.62(2H, s), 7.79(1H, d, J=8.0Hz), 7.95(1H, s)。

＜１－（２－クロロ－４－（フェノキシメチル）ベンジル）－２－メチル－６－  
（１－ペンタンスルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール（６２）の合成＞

実施例 1 と同様の方法により、製造例 27 で得られるカルボン酸と 1-ペンタシスルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (62) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.80(3H, t, J=7.2Hz), 1.24(2H, m), 1.34(2H, m),
$$[\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+} + \text{S}_2\text{O}_3^{2-} \rightarrow [\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})_5\text{SO}_3]^{+} + \text{HSO}_3^{-} \quad (17)$$

7(3H, m), 7.64(1H, s), 7.67(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, d, J=8.4Hz), 8.10(1H, s), 11.86(1H, brs)。

mp : 169-173°C。

#### 実施例 5 1

< 1 - (2-クロロ-4-(フェノキシメチル)ベンジル) - 2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール (63) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 27 で得られるカルボン酸と (4-メチルベンゼン)スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (63) を得た。

[化合物 (63) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.37(3H, s), 2.47(3H, s), 5.07(2H, s), 5.58(2H, s), 6.43(1H, d, J=7.8Hz), 6.93(1H, t, J=7.3Hz), 6.97(2H, d, J=7.9Hz), 7.27(3H, m), 7.39(2H, d, J=7.7Hz), 7.63(2H, m), 7.71(1H, d, J=8.5Hz), 7.85(2H, d, J=7.5Hz), 8.04(1H, s), 12.31(1H, brs)。

mp : 161-165°C。

#### 製造例 2 8

(第一工程)

< 4-(アセチルアミノ)-3-((2-クロロ-4-(シクロヘキシルオキシメチル)ベンジル)アミノ)安息香酸エチルの製造 >

製造例 1 の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル (0.89g)、塩化 2-クロロ-4-(シクロヘキシルオキシメチル)ベンジル (1.09g)、炭酸ナトリウム (0.51g)、よう化ナトリウム (0.30g) から標題の化合物 (1.94g) を得た。このものは直ちに次の工程に用いた。

(第二工程)

製造例 3 の方法に従い、4 - (アセチルアミノ) - 3 - ( (2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシルオキシメチル) ベンジル) アミノ) 安息香酸エチル (1.94g) から標題の化合物を得た。このものは直ちに次の工程に用いた。

(第三工程)

< 6 - カルボキシ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシルオキシメチル) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾールの製造 >

製造例 5 の方法に従い、上記の方法で得られた 1 - (2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシルオキシメチル) ベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾールから標題の化合物 (1.13g) を得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.17-1.24(5H, m), 1.44(1H, m), 1.62(2H, m), 1.81(2H, m), 2.50(3H, s), 4.44(2H, s), 4.55(1H, m), 5.58(2H, s), 6.52(1H, d, J=7.7Hz), 7.15(1H, d, J=8.0Hz), 7.45(1H, s), 7.60(1H, d, J=8.3Hz), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 7.92(1H, s)。

実施例 5 2

< 1 - (2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシルオキシメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (6 4) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 2 8 で得られるカルボン酸と 1 - ペンタンスルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (6 4) を得た。

[化合物 (6 4) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.80(3H, t, J=7.2Hz), 1.15-1.30(7H, m), 1.34(2H, m), 1.45(1H, m), 1.66(4H, m), 1.81(2H, m), 2.49(3H, s), 3.48(2H, t, J=7.7Hz), 4.45(2H, s), 4.56(1H, d, J=4.6Hz), 5.57(2H, s), 6.43(1H, d, J=8.

mp : 129-133°C。

#### 実施例 5 3

< 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( シクロヘキシルオキシメチル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( ( 4 - メチルベンゼン ) スルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール ( 6 5 ) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 2 8 で得られるカルボン酸と ( 4 - メチルベンゼン ) スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール ( 6 5 ) を得た。

[化合物 ( 6 5 ) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.17-1.24(5H, m), 1.46(1H, m), 1.63(2H, m), 1.82(2H, m), 2.37(3H, s), 2.47(3H, s), 4.45(2H, s), 4.56(1H, d, J=7.1Hz), 5.56(2H, s), 6.41(1H, d, J=7.7Hz), 7.15(1H, d, J=8.0Hz), 7.40(2H, d, J=7.8Hz), 7.47(1H, s), 7.63(1H, d, J=8.5Hz), 7.71(1H, d, J=8.4Hz), 7.85(2H, d, J=7.7Hz), 8.04(1H, s), 12.29(1H, brs)。

mp : 143-151°C。

#### 実施例 5 4

< 1 - ( 2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( ( n - ベンチルアミノスルホニル ) カルバモイル ) ベンズイミダゾール ( 6 6 ) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 1 8 で得られるカルボン酸と N - ( n - ベンチル ) スルファミドから目的のベンズイミダゾール ( 6 6 ) を得た。

[化合物 ( 6 6 ) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.73(3H, t, J=6.8Hz), 1.09-1.21(4H, m), 1.36-1.42(2H, m), 2.53(3H, s), 2.86(2H, t, J=6.4Hz), 5.63(2H, s), 6.51(1H, d, J=8.2Hz), 7.38(1H, t, J=7.4Hz), 7.45(2H, t, J=7.5Hz), 7.53(1H, d, J=8.1Hz), 7.62-7.70(4H, m), 7.79(1H, d, J=8.4Hz), 7.85(1H, s), 8.12(1H, s), 11

## 実施例 5 5

< 1 - ( 2 , 4 - ジクロロベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( ( 4 - メチルフェニル ) アミノスルホニル ) カルバモイル ) ベンズイミダゾール ( 6 7 ) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 1 4 で得られるカルボン酸と N - ( 4 - メチルフェニル ) スルファミドから目的のベンズイミダゾール ( 6 7 ) を得た。

[化合物 ( 6 7 ) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.16(3H, s), 2.47(3H, s), 5.53(2H, s), 6.43(1H, d, J=8.4Hz), 7.01(2H, d, J=8.4Hz), 7.06(2H, d, J=8.4Hz), 7.30(1H, dd, J=8.3 及び 2.0Hz), 7.61(1H, d, J=8.4Hz), 7.69(1H, d, J=8.6Hz), 7.75(1H, d, J=2.0Hz), 7.96(1H, s), 10.30(1H, brs), 11.82(1H, brs)。

mp : 190-191°C。

## 実施例 5 6

< 1 - ( 2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( ( 4 - メチルフェニル ) アミノスルホニル ) カルバモイル ) ベンズイミダゾール ( 6 8 ) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 1 8 で得られるカルボン酸と N - ( 4 - メチルフェニル ) スルファミドから目的のベンズイミダゾール ( 6 8 ) を得た。

[化合物 ( 6 8 ) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.10(3H, s), 2.49(3H, s), 5.60(2H, s), 6.49(1H, d, J=8.0Hz), 6.99(2H, d, J=8.4Hz), 7.05(2H, d, J=8.4Hz), 7.38(2H, t, J=7.4Hz), 7.45(1H, t, J=7.4Hz), 7.52(1H, dd, J=8.1 及び 2.2Hz), 7.65(3H, m), 7.70(1H, dd, J=8.5 及び 1.4Hz), 7.86(1H, d, J=1.8Hz), 8.01(1H, s), 10.31(1H, brs), 11.85(1H, brs)。

mp : 182.5-183.5°C。



## ズイミダゾールの製造&gt;

製造例 5 の方法に従い、製造例 2 3 で得られる 1 - (2 - クロロ - 4 - ヨードベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾールから標題の化合物(0.86g)を得た。

## [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.50(3H, s), 5.57(2H, s), 6.28(1H, d, J=8.3Hz), 7.59(1H, dd, J=8.2 and 1.6Hz), 7.63(1H, d, J=8.4Hz), 7.80(1H, dd, J=8.4 and 1.5Hz), 7.93(1H, d, J=1.6Hz), 7.96(1H, d, J=1.3Hz), 12.70(1H, brs)。  
。

## 実施例 5 7

< 1 - (2 - クロロ - 4 - ヨードベンジル) - 2 - メチル - 6 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (6 9) の合成>

実施例 1 と同様の方法により、製造例 2 9 で得られるカルボン酸と 1 - ペンタンスルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (6 9) を得た。

## [化合物 (6 9) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.80(3H, t, J=7.4Hz), 1.21-1.30(2H, m), 1.31-1.39(2H, m), 1.63-1.71(2H, m), 2.48(3H, s), 3.49(2H, t, J=7.7Hz), 5.54(2H, s), 6.18(1H, d, J=8.2Hz), 7.59(1H, d, J=8.3Hz), 7.67(1H, d, J=8.4Hz), 7.79(1H, d, J=8.4Hz), 7.95(1H, s), 8.08(1H, s), 11.88(1H, brs)。

mp : 226-228.5°C。

## 実施例 5 8

< 1 - (2 - クロロ - 4 - ヨードベンジル) - 2 - メチル - 6 - ((4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (7 0) の合成>

実施例 1 と同様の方法により、製造例 2 9 で得られるカルボン酸と (4 - メチ

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.38(3H, s), 2.46(3H, s), 5.52(2H, s), 6.15(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.40(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.57(1H, dd,  $J=8.2$  及び  $1.5\text{Hz}$ ), 7.62(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.70(1H, dd,  $J=8.5$  及び  $1.5\text{Hz}$ ), 7.85(2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.94(1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 8.03(1H, s), 12.34(1H, brs )。

mp : 226-228.5°C。

### 製造例 30

#### (第一工程)

<4-(アセチルアミノ)-3-((2-クロロ-4-エトキシベンジル)アミノ)安息香酸エチルの製造>

製造例1の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-アミノ安息香酸エチル(1.12g)、塩化2-クロロ-4-エトキシベンジル(0.96g)、炭酸ナトリウム(0.80g)、よう化ナトリウム(0.38g)から標題の化合物(1.34g)を得た。このものは直ちに次の工程に用いた。

#### (第二工程)

<1-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例3の方法に従い、4-(アセチルアミノ)-3-((2-クロロ-4-エトキシベンジル)アミノ)安息香酸エチル(1.34g)から標題の化合物を得た。このものは直ちに次の工程に用いた。

#### (第三工程)

<6-カルボキシ-1-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例5の方法に従い、上記の方法で得られた1-(2-クロロ-4-(シクロヘキシルオキシメチル)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチ

＜１－（２－クロロ－４－エトキシベンジル）－２－メチル－６－（１－ペンタ  
ンシルホニルカルバモイル）ベンズイミダゾール（７１）の合成＞

[化合物 (71) の物性]

mp : 190-191°C.

<1-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(72)の合成>

[化合物 (72) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.27(3H, t, J=6.8Hz), 2.37(3H, s), 2.46(3H, s), 3.99(2H, q, J=6.8Hz), 5.50(2H, s), 6.42(1H, d, J=8.4Hz), 6.79(1H, d, J=7.9Hz), 7.10(1H, s), 7.40(2H, d, J=7.9Hz), 7.71(2H, brs), 7.85(2H, d, J=

74 204-2000-1

## 製造例 3 1

## (第一工程)

< 4 - (アセチルアミノ) - 3 - ( ( 2 - クロロ - 4 - (メトキシカルボニル) ベンジル) アミノ) 安息香酸エチルの製造 >

製造例 1 の方法に従い、4 - (アセチルアミノ) - 3 - アミノ安息香酸エチル (4.44g)、臭化 2 - クロロ - 4 - (メトキシカルボニル) ベンジル (6.85g)、及び炭酸カリウム (5.5g) から標題の化合物 (5.00g) を得た。

## [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.34(3H, t, J=7.0Hz), 2.24(3H, s), 3.91(3H, s), 4.31(2H, q, J=7.0Hz), 4.45-4.53(3H, m), 7.36(2H, brs), 7.45(2H, t, J=7.1Hz), 7.51(1H, d, J=8.3Hz), 7.87(1H, d, J=8.0Hz), 8.07(1H, s)。

## (第二工程)

< 1 - ( 2 - クロロ - 4 - (メトキシカルボニル) ベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾールの製造 >

製造例 3 の方法に従い、4 - (アセチルアミノ) - 3 - ( ( 2 - クロロ - 4 - (メトキシカルボニル) ベンジル) アミノ) 安息香酸エチル (5.00g) から標題の化合物 (2.40g) を得た。

## [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.38(3H, t, J=7.1Hz), 2.57(3H, s), 3.91(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 5.48(2H, s), 6.46(1H, d, J=8.1Hz), 7.75(1H, dd, J=8.1 and 1.4Hz), 7.77(1H, dd, J=8.6Hz), 7.91(1H, s), 8.01(1H, dd, J=8.4 and 1.2Hz), 8.14(1H, d, J=1.6Hz)。

## (第三工程)

< 6 - カルボキシ - 1 - ( 2 - クロロ - 4 - カルボキシベンジル) - 2 - メチル

(エトキシカルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.60g) から標題の化合物 (0.36g) を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.51(3H, s), 5.69(2H, s), 6.59(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.65(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.76(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.80(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.98(1H, s), 7.99(1H, s), 13.02(2H, brs)。

実施例 6 1

< 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (7 3) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 3 1 で得られるカルボン酸と 1 - ペンタンスルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (7 3) を得た。

[化合物 (7 3) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.77-0.86(6H, m), 1.20-1.39(8H, m), 1.63-1.70(4H, m), 2.49(3H, s), 3.43-3.52(4H, m), 5.67(2H, s), 6.54(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.70(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.75(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.81(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.10(1H, s), 8.12(1H, s), 11.95(1H, brs)。

mp : 254-255°C。

実施例 6 2

< 1 - (4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 6 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (7 4) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 1 9 で得られるカルボン酸と 1 - ペンタンスルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (7 4) を得た。

[化合物 (7 4) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.77-0.86(6H, m), 1.20-1.39(8H, m), 1.63-1.70(4H, m), 2.49(3H, s), 3.43-3.52(4H, m), 5.67(2H, s), 6.54(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.70(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.75(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.81(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.10(1H, s), 8.12(1H, s), 11.95(1H, brs)。

, s), 6.37(1H, d, J=8.4Hz), 7.45(1H, dd, J=8.4 and 2.0Hz), 7.68(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, dd, J=8.4 and 1.5Hz), 7.87(1H, d, J=2.0Hz), 8.10(1H, d, J=1.3Hz), 11.86(1H, brs)

mp : 222-223°C。

#### 実施例 6 3

< 1 - (2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-6-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (75) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 13 で得られる 6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (175 mg) と (4-メチルベンゼン)スルホンアミド (121 mg) から 1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-6-(4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (186 mg) を白色結晶として得た。

[化合物 (75) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.42(3H, s), 2.56(3H, s), 5.44(2H, s), 6.40(1H, d, J=8Hz), 7.28-7.33(3H, m), 7.70-7.80(4H, m), 7.98(2H, d, J=18Hz)

Mass(ESI): m/z 420(M-H)。

#### 実施例 6 4

< 1 - (2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチル-6-(4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (76) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 13 で得られる 6-カルボキシー-1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-2-メチルベンズイミダ

6-((4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール (190mg) を白色結晶として得た。

[化合物(76)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 2.56(3H, s), 5.42(2H, s), 5.45(1H, d, J=10Hz), 5.89(1H, d, J=16Hz), 6.38(1H, d, J=8Hz), 6.74(1H, dd, J=16,10Hz), 7.29(1H, d, J=8Hz), 7.53(2H, d, J=8Hz), 7.66-7.79(5H, m), 8.05(2H, s, J=8Hz)

Mass(ESI): m/z 532(M-H)。

### 製造例32

#### (第一工程)

<(R)-3-ヒドロキシ-1-(p-トルエンスルホニルオキシ)ブタンの製造>

(R)-1,3-ブタンジオール(86.0g)にピリジン(100ml)を加え、窒素雰囲気下-25℃まで冷却した。そこへp-トルエンスルホニルクロリド(200g)のピリジン(200ml)溶液を-20~-10℃の範囲でゆっくり滴下した。-20~-10℃の範囲で1時間攪拌した後、水を少量加えて反応を停止した。さらにトルエンと水を加えて抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮をして、(R)-3-ヒドロキシ-1-(p-トルエンスルホニルオキシ)ブタン(209g)を薄褐色オイルとして得た。得られたオイルは精製を行わず、そのまま次の工程に用いた。

#### (第二工程)

<(R)-2-メチル-オキセタンの製造>

水酸化カリウム(180g)と水(18.0g)の混合物を150℃で加熱し、水酸化カリウムを溶融させた。ここに(R)-3-ヒドロキシ-1-(p-トルエンスルホニルオキシ)ブタン(209g)を滴下した。反応で留出してくる液体は常圧蒸留

して水酸化カリウムを乾燥し、有機層を減圧濃縮して、(R)-2-メチル-オキセタンを得た。

.6g)を得た。得られたオイルは直ちに次の工程に用いた。

(第三工程)

< (R) - N-*t*-ブチル-4-ヒドロキシ-1-ペンタンスルホンアミドの製造 >

窒素雰囲気下、N-*t*-ブチルメタンスルホンアミド (15.1g) のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に-50~-20℃にて2.0Mリチウムジイソプロピルアミドのヘプタン/テトラヒドロフラン/エチルベンゼン溶液(100ml)を約1時間かけてゆっくり滴下した。0℃にて1時間攪拌した後、-50℃まで冷却し (R)-1-メチルオキセタン (8.51g) を滴下した。室温にて5日間攪拌した後、水と酢酸エチルを加え、抽出した。有機層を水洗した後、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=1/2) にて精製を行なうことにより、(R)-N-*t*-ブチル-4-ヒドロキシ-1-ペンタンスルホンアミドの粗生成物 (6.6g) を固体として得た。この固体はクロロホルムを加え溶解した後、減圧濃縮して得られた残渣にジエチルエーテルを加え結晶化させた。結晶を濾別して減圧乾燥を行い、白色結晶の (R)-N-*t*-ブチル-4-ヒドロキシ-1-ペンタンスルホンアミド (3.39g) を得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.22(3H, d, J=6.1Hz), 1.38(9H, s), 1.53-1.63(3H, m), 1.85-2.02(2H, m), 3.09(2H, t, J=7.8Hz), 3.80-3.87(1H, m), 4.10(1H, brs)。

(第四工程)

< (R) - N-*t*-ブチル-4-ベンゾイルオキシ-1-ペンタンスルホンアミドの製造 >



カルボニルジイミダゾール (2.29g)、及びジアザビスクロウンデセン (0.92g) から標題の化合物 (2.35g) を黄色オイルとして得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.33(9H, s), 1.37(3H, d, J=6.3Hz), 1.77-2.02(4H, m), 3.03-3.13(2H, m), 4.02(1H, brs), 5.17-5.22(1H, m), 7.44(2H, t, J=7.8Hz), 7.56(1H, t, J=7.4Hz), 8.03(2H, dd, J=1.4 and 8.3Hz)。

光学純度 : 97.2%ee(HPLC分析条 : CHIRALPAK AD, ヘキサン/エタノール=9/1, 1.0ml/min., 254nm, 40°C)。

(第五工程)

< (R) - 4 - ベンゾイルオキシ - 1 - ペンタンスルホンアミドの製造 >

製造例 16 の第七工程と同様の方法により (R) - *N* - *t* - ブチル - 4 - ベンゾイルオキシ - 1 - ペンタンスルホンアミド (2.15g) から薄黄色オイル状の標題の化合物 (1.62g) を得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.38(3H, d, J=6.3Hz), 1.77-2.03(4H, m), 3.12-3.22(2H, m), 4.68(2H, brs), 5.18-5.24(1H, m), 7.44(2H, t, J=7.9Hz), 7.56(1H, t, J=7.5Hz), 8.03(2H, dd, J=1.4 and 8.0Hz)。

(第六工程)

(R) - 6 - ( ( 4 - ベンゾイル - 1 - ペンタン ) スルホニルカルバモイル ) - 1 - ( 2 , 4 - ジクロロベンジル ) - 2 - メチルベンズイミダゾール・ナトリウム塩

製造例 14 で得られる 6 - カルボキシ - 1 - ( 2 , 4 - ジクロロベンジル ) - 2 - メチルベンズイミダゾール (1.28g)、*N*, *N'* - カルボニルジイミダゾール (0.84g) に *N*, *N* - ジメチルホルムアミドを加え、室温で約 30 分間攪拌した。

、エタノール (15ml) と水 (7.5ml) を加え希塩酸で約 pH 5 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌した。室温にて約1時間攪拌した後、析出した結晶を濾別し、水および酢酸エチルにて洗浄し、減圧乾燥して、薄黄白色結晶の (R) - 6 - ( (4 - ベンゾイル - 1 - ペンタン) スルホニルカルバモイル) - 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール・ナトリウム塩 (1.82g) を得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.24(3H, d, J=6.8Hz), 1.48-1.75(4H, m), 2.47(3H, s), 3.07(2H, t, J=7.8Hz), 5.00-5.08(1H, m), 5.51(2H, s), 7.42-7.47(3H, m), 7.61(1H, t, J=7.4Hz), 7.71(1H, d, J=2.2Hz), 7.81-7.85(2H, m), 7.89(2H, dd, J=1.2 and 8.1Hz)。

実施例 6 5

< (R) - 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 6 - ( (4 - ヒドロキシ - 1 - ペンタン) スルホニルカルバモイル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (7 7) の製造 >

製造例 3 2 で得られる (R) - 6 - ( (4 - ベンゾイル - 1 - ペンタン) スルホニルカルバモイル) - 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール・ナトリウム塩 (1.70g) に水酸化ナトリウム (0.335g) と水 (15ml)、エタノール (10ml) を加え、7 0 °C で 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、塩酸にて pH 5 に調整した。析出した結晶を濾過しエタノールと水の混合溶液 (1 : 1, 8ml) で洗浄し、約 8 0 °C で減圧乾燥して白色の粗結晶 (1.06g) を得た。粗結晶 (1.00g) にアセトン (20ml) を加え溶解した後、ジエチルエーテル (20ml) を加え、しばらく攪拌した。析出した結晶を濾過し、更にジエチルエーテルで洗浄し、減圧乾燥して (R) - 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 6 -

の混合溶液 (9 : 1, 4ml) にオイルバス 60℃にて溶解し、そこへ水 (10ml) をゆっくり滴下して結晶を析出させた。ゆっくり室温まで冷却させながら、1.5時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、乾燥をして白色結晶の (R) - 1 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 6 - ((4-ヒドロキシ-1-ペンタン) スルホニルカルバモイル) - 2-メチルベンズイミダゾール (77) (144mg) を得た。

[化合物 (77) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.00(3H, d, J=6.1Hz), 1.35-1.48(2H, m), 1.65-1.85(2H, m), 2.49(3H, s), 3.51(2H, t, J=7.9Hz), 3.56(1H, m), 4.44(1H, brs), 5.59(2H, s), 6.44(1H, d, J=8.4Hz), 7.33(1H, dd, J=8.4 and 2.1Hz), 7.69(1H, d, J=8.5Hz), 7.76(1H, d, J=2.1Hz), 7.81(1H, dd, J=8.4 and 1.5Hz), 8.11(1H, d, J=1.5Hz), 11.86(1H, brs).

IR(Nujol) : 1682cm<sup>-1</sup>.

mp : 194.6-194.9°C.

光学純度 : 97.9%ee(保持時間 : 23.3min、高速液体クロマトグラフィー、カラム : CHIRALCEL OD 250mm×4.6mmφ、充填剤粒径 : 20μm、溶離液 : ヘキサン/エタノール/メタノール/トリフルオロ酢酸=85/10/5/0.1、流速 : 1.0ml/分、カラム温度 : 室温)。

製造例 33

(第一工程)

< (S) - 3-ヒドロキシ-1-(p-トルエンスルホニルオキシ)ブタンの製造 >

製造例 32 の第一工程と同様の方法により (S) - 1, 3-ブタンジオール (30.0g) 及び p-トルエンスルホニルクロリド (69.8g) より標題の化合物 (77.5g) を薄褐色オイルとして得た。得られたオイルは直ちに次の工程に用いた。

製造例 3 2 の第二工程と同様の方法により、水酸化カリウム (74.7g)、水 (7.0g) と (S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (p - トルエンスルホニルオキシ) ブタン (75.3g) から透明無色の標題の化合物 (5.28g) を無色液体として得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.42(3H, d, J=6.1Hz), 2.28-2.37(1H, m), 2.67-2.73(1H, m), 4.47-4.54(1H, m), 4.60-4.67(1H, m), 4.96-5.04(1H, m)。

(第三工程)

< (S) - N - t - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 1 - ペンタンスルホンアミドの製造 >

製造例 3 2 の第三工程と同様の方法により、N - t - ブチルメタンスルホンアミド (9.86g)、2.0 M リチウムジイソプロピルアミドのヘプタン/テトラヒドロフラン/エチルベンゼン溶液 (65ml) 及び (S) - 1 - メチルオキセタン (4.54g) から白色結晶の標題の化合物 (1.98g) 得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.22(3H, d, J=6.3Hz), 1.37(9H, s), 1.54-1.62(2H, m), 1.64-1.73(1H, brs), 1.85-2.02(2H, m), 3.08(2H, t, J=7.7Hz), 3.80-3.87(1H, m), 4.32(1H, brs)。

(第四工程)

< (S) - N - t - ブチル - 4 - ベンゾイルオキシ - 1 - ペンタンスルホンアミドの製造 >

製造例 3 2 の第四工程と同様の方法により、(S) - N - t - ブチル - 4 - ヒドロキシ - 1 - ペンタンスルホンアミド (1.50g)、安息香酸 (1.72g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (2.29g)、ジアザビスクロウンデセン (2.15g) から黄色オイルの粗生成物 (2.29g) 得た。これをさらに加熱した t - ブチルメチル

## [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.33(9H, s), 1.37(3H, d, J=6.2Hz), 1.77-2.01(4H, m), 3.03-3.12(2H, m), 4.06(1H, brs), 5.16-5.23(1H, m), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.55(1H, t, J=7.5Hz), 8.03(2H, dd, J=8.1 and 0.8Hz)。

光学純度 : 99.6%ee(HPLC分析条件:CHIRALPAK AD, ヘキサン/エタノール=9/1, 1.0ml/min., 254nm, 40°C)。

## (第五工程)

## &lt; (S) - 4 - ベンゾイルオキシ - 1 - ペンタンスルホンアミドの製造 &gt;

製造例 3 2 の第五工程と同様の方法により、(S) - N - t - ブチル - 4 - ベンゾイルオキシ - 1 - ペンタンスルホンアミド (1.63g) から標題の化合物 (1.28g) を薄黄色オイルとして得た。

## [化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.38(3H, d, J=6.2Hz), 1.78-2.06(4H, m), 3.13-3.24(2H, m), 4.68(2H, brs), 5.18-5.24(1H, m), 7.44(2H, t, J=7.9Hz), 7.56(1H, t, J=7.4Hz), 8.03(2H, dd, J=7.8 and 1.4Hz)。

## (第六工程)

## &lt; (S) - 6 - ( ( 4 - ベンゾイルオキシ - 1 - ペンタン ) スルホニルカルバモイル ) - 1 - ( 2 , 4 - ジクロロベンジル ) - 2 - メチルベンズイミダゾールの製造 &gt;

製造例 1 4 で得られる 6 - カルボキシ - 1 - ( 2 , 4 - ジクロロベンジル ) - 2 - メチルベンズイミダゾール (1.26g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.80g) に N, N - ジメチルホルムアミドを加え、室温で約 30 分間攪拌した。次いでジアザビスクロウンデセン (0.75g)、(S) - 4 - ベンゾイルオキシ - 1 - ペンタンスルホンアミド (1.28g) を加え、90°Cにて14時間攪拌した。濃縮

減圧下で 1 時間攪拌した後、冷却し、白色結晶を濾別し、乾燥

液(1/1)で洗浄し、減圧乾燥して白色結晶として (S)-6-(4-ベンゾイルオキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (1.91g) を得た。このものは直ちに次の工程に用いた。

#### 実施例 66

<(S)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-(4-ヒドロキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール (78) の製造>

実施例 65 と同様の方法により、製造例 33 で得られる (S)-6-(4-ベンゾイルオキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (1.88g)、水酸化ナトリウム (0.391g) と水 (10ml)、エタノール (10ml) より粗結晶 (1.01g) を得た。70℃で粗結晶 (0.72g) をメタノール (15ml) に溶解し攪拌しながら、室温まで冷却した。析出した結晶を濾過し、減圧乾燥して白色結晶 (307mg) を得た。この結晶をアセトンと水の混合溶液 (9/1, 8ml) に 60℃にて溶解し、そこへ水 (20ml) をゆっくり滴下して結晶を析出させた。ゆっくり室温まで冷却させながら、2時間攪拌した。析出した結晶を濾過、乾燥することにより、白色結晶の (S)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-(4-ヒドロキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール (78) (218mg) を得た。

[化合物 (78) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.00(3H, d, J=6.1Hz), 1.35-1.47(2H, m), 1.65-1.85(2H, m), 2.49(3H, s), 3.50(2H, t, J=7.9Hz), 3.56(1H, m), 4.43(1H, brs), 5.59(2H, s), 6.44(1H, d, J=8.4Hz), 7.32(1H, dd, J=8.4 and 2.0Hz), 7.68(1H, d, J=8.5Hz), 7.75(1H, d, J=2.0Hz), 7.81(1H, dd, J=8.4 and 1.0Hz), 8

mp : 195.0-195.8°C。

光学純度 : 99.7%ee(保持時間 : 20.5min、高速液体クロマトグラフィー、カラム : CHIRALCEL OD 250mm×4.6mmφ、充填剤粒径 : 20μm、溶離液 : ヘキサン/エタノール/メタノール/トリフルオロ酢酸=85/10/5/0.1、流速 : 1.0ml/分、カラム温度 : 室温)。

#### 製造例 3 4

＜光学活性な 6-((2-ベンゾイルオキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造＞

製造例 1 5 で得られる 6-((2-ベンゾイルオキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (580mg) をエタノール (29ml) の溶液とし、高速液体クロマトグラフィー (カラム : CHIRALPAK AD 250mm×10mmφ、充填剤粒径 : 20μm、溶離液 : ヘキサン/エタノール/トリフルオロ酢酸=50/50/0.1、流速 : 3.0ml/分、カラム温度 : 40°C、サンプル注入量 : 20mg/1ml×29回) により両光学異性体を分取した。保持時間の短い異性体を含むフラクション (420ml) を約 1/2 容まで濃縮し、これにクロロホルム (200ml) および水 (400ml) を加え、攪拌しながら飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10ml) を加えて水層を pH 7 とした。さらに 1 規定塩酸 (3ml) を加えてから分液した。有機層を水 (200ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮して、光学活性な 6-((2-ベンゾイルオキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの保持時間の短い異性体 (285mg, 保持時間 : 10.9分) を光学純度 100%ee で得た。

保持時間の長い異性体を含むフラクション (800ml) も同様の操作を行ない、光

保持時間の長い異性体 (273mg, 保持時間 : 19.1分) を光学純度100%eeで得た。

このものは直ちに次の工程に用いた。

#### 実施例 67

<保持時間の長い光学活性な 1-(2, 4-ジクロロベンジル)-6-((2-ヒドロキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール (79) の合成>

製造例 34 で得られた光学活性な 6-(2-ベンゾイルオキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾールの保持時間の短い異性体 (277mg) にメタノール (2ml) 及び 10%水酸化ナトリウム水溶液 (0.2ml) を加え室温で 90 分間攪拌した。その後さらに 10%水酸化ナトリウム水溶液 (0.36ml) を加え、50℃で 50 分間加熱攪拌した。室温で 70 分間放冷し、1 規定塩酸 (1.4ml) 加え、氷冷して析出した結晶を濾取し、水 (2ml) で 3 回、クロロホルム (1ml) で 2 回順次洗浄した。結晶を減圧下加熱乾燥して、CHIRALPAK AD による分析において保持時間の長い光学活性な 1-(2, 4-ジクロロベンジル)-6-((2-ヒドロキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール (79) (143mg) を得た。

#### [化合物 (79) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.81(3H, t, J=7.2Hz), 1.26-1.46(4H, m), 2.49(3H, s), 3.49(1H, dd, J=14.4 and 4.1Hz), 3.59(1H, dd, J=14.4 and 7.2Hz), 3.95(1H, brs), 4.90(1H, brs), 5.57(2H, s), 6.42(1H, d, J=8.4Hz), 7.32(1H, d, J=8.4Hz), 7.67(1H, d, J=8.4Hz), 7.75(1H, s), 8.79(1H, d, J=8.4Hz), 8.09(1H, s), 11.77(1H, brs)。

mp : 183-185°C。



タノール/イソプロパノール/トリフルオロ酢酸=85/10/5/0.1、流速：1.0ml/分、カラム温度：室温)。

#### 実施例 6 8

＜保持時間の短い光学活性な 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 6 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - ペンタン) スルホニルカルバモイル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (80) の合成＞

実施例 6 7 と同様の方法により、製造例 3 4 で得られた光学活性な 6 - ((2 - ペンゾイルオキシ - 1 - ペンタン) スルホニルカルバモイル) - 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾールの保持時間の長い異性体 (260mg) から、CHIRALPAK AD による分析において保持時間の短い光学活性な 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 6 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - ペンタン) スルホニルカルバモイル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (80) (136mg) を得た。

#### [化合物 (80) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.81(3H, t, J=7.2Hz), 1.26-1.46(4H, m), 2.49(3H, s), 3.49(1H, dd, J=14.4 and 4.1Hz), 3.59(1H, dd, J=14.4 and 7.2Hz), 3.95(1H, brs), 4.90(1H, brs), 5.57(2H, s), 6.42(1H, d, J=8.4Hz), 7.32(1H, d, J=8.4Hz), 7.67(1H, d, J=8.4Hz), 7.75(1H, s), 8.79(1H, d, J=8.4Hz), 8.09(1H, s), 11.77(1H, brs)。

mp : 187-188°C。

光学純度 : 100%ee(保持時間 : 17.2min、高速液体クロマトグラフィー、カラム : CHIRALPAK AD 250mm×4.6mmφ、充填剤粒径 : 20μm、溶離液 : ヘキサン/エタノール/イソプロパノール/トリフルオロ酢酸=85/10/5/0.1、流速 : 1.0ml/分、カラム温度 : 室温)。

製造例 17 の第三工程で得られる 3-ベンゾイルオキシ-1-ペンタンスルホンアミド (1.50g) をヘキサンとイソプロパノールの混合溶媒 (7/3, 50ml) に溶かし、この溶液を高速液体クロマトグラフィー (カラム : CHIRALPAK AS 250mm × 10mm φ、充填剤粒径 : 20 μm、溶離液 : ヘキサン/イソプロパノール=7/3、流速 : 5.0ml/分、カラム温度 : 40°C、サンプル注入量 : 1.0~1.2ml × 22回) により両光学異性体の分取を行った。それぞれの成分を濃縮し、さらにトルエン (5ml × 2 回) を加え、再度減圧濃縮した。光学活性な 3-ベンゾイルオキシ-1-ペンタンスルホンアミドの保持時間の短い異性体 (350mg, 保持時間 : 10.7分, 光学純度 : 99.08%ee) と保持時間の長い異性体 (350mg, 保持時間 : 16.2分, 光学純度 : 99.57%ee) を得た。

このものは直ちに次の工程に用いた。

#### 製造例 36

＜光学活性な 6-((3-ベンゾイルオキシ-1-ペンタン) スルホンカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール・ナトリウム塩の製造＞

製造例 14 で得られる 6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.288g) の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド溶液 (2ml) に *N*, *N*'-カルボニルジイミダゾール (0.209g) を加え、室温で 40 分攪拌した。製造例 35 で得られた光学活性な 3-ベンゾイルオキシ-1-ペンタンスルホンアミドの保持時間の短い異性体 (0.350g) およびジアザビシクロウンデセン (0.196g) を加え、80°C で終夜攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣にメタノール (3ml) と水 (3ml) を加えて均一溶液にした後、塩酸を加えて約 pH 6 に調整した。水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル (5ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (4ml) を加え、1 時

モイル) - 1 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール・ナトリウム塩 (0.497g) を得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): ラセミ体と一致した。

#### 製造例 37

<光学活性な 6 - ((3-ベンゾイルオキシ-1-ペンタン) スルホニルカルバモイル) - 1 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール・ナトリウム塩の製造>

製造例 36 の方法に従い、製造例 14 で得られる 6-カルボキシー-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール (0.288g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.209g)、製造例 35 で得られた光学活性な 3-ベンゾイルオキシ-1-ペンタンスルホンアミドの保持時間の長い異性体 (0.350g) およびジアザビスクロウンデセン (0.196g) から光学活性な 6 - ((3-ベンゾイルオキシ-1-ペンタン) スルホニルカルバモイル) - 1 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチルベンズイミダゾール・ナトリウム塩 (0.436g) を得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): ラセミ体と一致した。

#### 実施例 69

<保持時間の長い光学活性な 1 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 6 - ((3-ヒドロキシ-1-ペンタン) スルホニルカルバモイル) - 2-メチルベンズイミダゾール (81) の合成>

製造例 36 で得られる光学活性な 6 - ((3-ベンゾイルオキシ-1-ペンタン) スルホニルカルバモイル) - 1 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2-メチ

た。反応液を室温に戻し、1規定塩酸を加えpH 4～5に調整することで、油状物が沈殿した。上清を除き、油状物を水洗(1ml)した。油状物に水(1.7ml)およびメタノール(6.5ml)を加え、加熱還流して均一溶液にした。この溶液を室温まで冷却して析出した結晶を濾別、洗浄(メタノール/水=3/1, 18ml)、乾燥した。得られた結晶に再度、水(1.7ml)およびメタノール(6.5ml)を加え、加熱還流して均一溶液にした。この溶液を室温まで冷却して析出した結晶を濾別、洗浄(メタノール/水=3/1, 10ml)、乾燥することによりCHIRALCEL OD-RHによる分析において保持時間の長い光学活性な1-(2, 4-ジクロロベンジル)-6-((3-ヒドロキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(81)(125mg)を白色結晶として得た。

[化合物(81)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm): ラセミ体のスペクトルと一致した。

mp: 191.5-192.8°C。

光学純度: 98.7%ee(保持時間: 45.2min、高速液体クロマトグラフィー、カラム: CHIRALCEL OD-RH 150mm×4.6mmφ、充填剤粒径: 20μm、溶離液: 0.1M六フッ化リン酸カリウム水溶液(85%りん酸でpH2.0に調整)/アセトニトリル=7/3、流速: 0.7ml/分、カラム温度: 10°C)。

実施例70

<保持時間の短い光学活性な1-(2, 4-ジクロロベンジル)-6-((3-ヒドロキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(82)の合成>

実施例69の方法に従い、製造例37で得られた光学活性な6-((3-ベンゾイルオキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール・ナトリウム塩(0.400g)から

## [化合物(82)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : ラセミ体のスペクトルと一致した。

mp : 192.8-193.6°C.

光学純度 : >99%ee(保持時間 : 36.6min、高速液体クロマトグラフィー、カラム : CHIRALCEL OD-RH 150mm×4.6mmφ、充填剤粒径 : 20μm、溶離液 : 0.1M六フッ化リン酸カリウム水溶液(85%りん酸でpH2.0に調整)/アセトニトリル=7/3、流速 : 0.7ml/分、カラム温度 : 10°C)。

## 実施例 7 1

< 1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチル-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(83)の合成 >

実施例 4 6 で得られる 1-(2-クロロ-4-(1-ヘキセン-1-イル)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(0.082g)、酢酸(1ml)、酢酸エチル(4ml)、および酸化白金(0.015g)の混合物を水素雰囲気下で3時間攪拌した。固体を濾別し、ろ液を濃縮後、調製用シリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開液:クロロホルム/メタノール=9/1)で精製することにより1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチル-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(83)(0.080g)を得た。

## [化合物(83)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.82(3H, t), 1.23(6H, m), 1.50(2H, m), 2.37(3H, s), 2.46(3H, s), 2.52(2H, m), 5.53(2H, s), 6.33(1H, m), 7.04(1H, t, J=8.2Hz), 7.41(3H, m), 7.63(1H, d, J=8.2Hz), 7.70(1H, d, J=8.5Hz), 7.85(2H, d, J=8.3Hz), 8.04(1H, s), 12.29(1H, brs)。

## 実施例 7 2

< 1 - (2 - クロロ - 4 - (1 - ヘキシル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - (ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (84) の製造 >

実施例 7 1 と同様の方法により、実施例 4 5 で得られる 1 - ( (2 - クロロ - 4 - (1 - ヘキセン - 1 - イル) ) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - (ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (0.093g) から標題の化合物 (0.064mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.80(6H, m), 1.19-1.39(10H, m), 1.50(2H, m), 1.67(2H, m), 2.48(3H, s), 2.53(2H, m), 3.48(2H, m), 5.55(2H, s), 6.36(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.05(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.39(1H, s), 7.67(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.79(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.10(1H, s), 11.86(1H, brs)。

[化合物 (84) の物性]

IR (Nujol) :  $1669\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $167-169^\circ\text{C}$ 。

## 製造例 3 8

(第一工程)

< 1 - (2 - クロロ - 4 - (チオフエン - 2 - イル) ベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾールの製造 >

製造例 2 3 で得られる 1 - (2 - クロロ - 4 - ヨードベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (1.00g)、チオフエン - 2 - ほう酸 (0.34g)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (IV) (0.06g)、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (2.2ml)、トルエン (3ml)、エタノール (1ml) を混合し 2.5 時間加熱還流した。室温まで放冷し、トルエン (50ml)、水 (50ml) を加えてセライトろ過して得られたろ液を分液した。有機層を無水硫酸ナ

ベンジル) - 6 - エトキシカルボニル - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.60g) を得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.28(3H, t, J=7.0Hz), 2.54(3H, s), 4.26(2H, q, J=7.0Hz), 5.63(2H, s), 6.61(1H, d, J=8.0Hz), 7.13(1H, d, J=4.0Hz), 7.49(1H, d, J=8.0Hz), 7.57(1H, d, J=4.2Hz), 7.66(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, d, J=8.4Hz), 7.84(1H, s), 8.01(1H, s)。

(第二工程)

< 6 - カルボキシ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾールの製造 >

1 - (2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.60g)、10%水酸化ナトリウム水溶液 (2ml)、エタノール (5ml) を混合して15分間加熱還流した。室温まで放冷後、セライトろ過により不溶物を除き、1規定塩酸 (約4ml) を加えて pH 6 として析出した結晶を濾取した。50%含水エタノールで洗浄した後、減圧下で乾燥して、目的の 6 - カルボキシ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.208g) を得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.53(3H, s), 5.61(2H, s), 6.56(1H, d, J=8.1Hz), 7.13(1H, m), 7.50(1H, dd, J=1.8 and 8.1Hz), 7.58(2H, m), 7.61(1H, d, J=8.4Hz), 7.80(1H, dd, J=1.4 and 8.4Hz), 7.84(1H, d, J=1.8Hz), 7.97(1H, s)。

実施例 73

< 1 - (2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチル -

実施例 1 と同様の方法により、製造例 38 で得られるカルボン酸と（４－メチルベンゼン）スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール（85）を得た。

〔化合物（85）の物性〕

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.36(3H, s), 2.49(3H, s), 5.59(2H, s), 6.45(1H, d, J=8.1Hz), 7.13(1H, m), 7.38(2H, d, J=8.2Hz), 7.48(1H, d, J=8.2Hz), 7.58(2H, m), 7.64(1H, d, J=8.5Hz), 7.71(1H, d, J=8.5Hz), 7.85(3H, m), 8.07(1H, s), 12.32(1H, brs)。

IR(Nujol): 1698cm<sup>-1</sup>。

mp : 207.5-208.5°C。

実施例 74

< 1-（2-クロロ-4-（チオフエン-2-イル）ベンジル）-2-メチル-6-（1-ペンタンスルホンカルバモイル）ベンズイミダゾール（86）の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 38 で得られるカルボン酸と 1-ペンタンスルホンアミドから目的のベンズイミダゾール（86）を得た。

〔化合物（86）の物性〕

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.79(3H, t, J=7.3Hz), 1.24(2H, m), 1.33(2H, m), 1.66(2H, m), 2.52(3H, s), 3.48(2H, t, J=7.7Hz), 5.61(2H, s), 6.48(1H, d, J=8.2Hz), 7.13(1H, m), 7.49(1H, d, J=8.1Hz), 7.58(2H, m), 7.68(1H, d, J=8.5Hz), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.86(1H, s), 8.12(1H, s), 11.88(1H, brs)。

IR(Nujol): 1684cm<sup>-1</sup>。

mp : 213-216°C。

製造例 39



ルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 23 で得られる 1 - (2 - クロロ - 4 - ヨードベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (1.00g)、フラン - 2 - ほう酸 (0.30g)、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム (I V) (0.06g)、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (2.2ml)、トルエン (3ml)、エタノール (1ml) を混合し、2.5 時間加熱還流した。室温まで放冷し、トルエン (50ml) と水 (50ml) から抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して得られたオイルをエタノール/水 (20ml/20ml) から再結晶精製して、目的の 1 - (2 - クロロ - 4 - (フラン - 2 - イル) ベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.73g) を得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 1.27(3H, t, J=7.1Hz), 2.53(3H, s), 4.26(2H, q, J=7.1Hz), 5.63(2H, s), 6.59(1H, dd, J=3.3 and 1.8Hz), 6.65(1H, d, J=8.1Hz), 7.05(1H, d, J=3.2Hz), 7.50(1H, d, J=8.1Hz), 7.65(1H, d, J=8.4Hz), 7.75(1H, s), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.86(1H, s), 8.00(1H, s)。

(第二工程)

< 6 - カルボキシ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (フラン - 2 - イル) ベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾールの製造>

1 - (2 - クロロ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ベンジル) - 6 - (エトキシカルボニル) - 2 - メチルベンズイミダゾール (0.73g, 1.85mmol)、10% 水酸化ナトリウム水溶液 (2ml)、エタノール (15ml) を混合して 1.5 時間加熱還流した。室温まで放冷後、1 規定塩酸 (約 6ml) を加えて pH 6 とし、水 (10ml) を加えて析出した結晶を濾取した。50% 含水エタノールでリンスした後に減圧下乾燥し、目的の 6 - カルボキシ - 1 - (2 - クロロ - 4 - (フラン - 2 - イル)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 2.53(3H, s), 5.62(2H, s), 6.59(1H, m), 6.62(1H, d, 8.1Hz), 7.05(1H, d, J=3.3Hz), 7.54(1H, d, J=8.0Hz), 7.64(1H, d, J=8.4Hz), 7.75(1H, s), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.86(1H, s), 7.99(1H, s), 12.70(1H, brs)。

#### 実施例 7 5

< 1 - (2-クロロ-4-(フラン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(87)の合成>

実施例 1 と同様の方法により、製造例 39 で得られるカルボン酸と 1-ペンタンスルホンアミドから目的のベンズイミダゾール(87)を得た。

[化合物(87)の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.79(3H, t, J=7.3Hz), 1.24(2H, m), 1.35(2H, m), 1.66(2H, m), 2.51(3H, s), 3.48(2H, t, J=7.7Hz), 5.60(2H, s), 6.53(1H, d, J=8.2Hz), 6.59(1H, m), 7.05(1H, d, J=3.3Hz), 7.54(1H, d, J=8.1Hz), 7.68(1H, d, J=8.6Hz), 7.76(1H, s), 7.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.88(1H, s), 8.12(1H, s), 11.90(1H, brs)。

IR(Nujol): 1690cm<sup>-1</sup>。

mp : 221.8-222.7°C。

#### 実施例 7 6

< 1 - (2-クロロ-4-(フラン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール(88)の合成>

実施例 1 と同様の方法により、製造例 39 で得られるカルボン酸と(4-メチルベンゼン)スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール(88)を得た。

[化合物(88)の物性]

7.53(1H, d, J=8.1Hz), 7.64(1H, d, J=8.5Hz), 7.72(1H, d, J=8.4Hz), 7.76(1H, s), 7.85(2H, d, J=8.2Hz), 7.87(1H, s), 8.07(1H, s), 12.31(1H, brs)。

IR(Nujol): 1614 $\text{cm}^{-1}$ 。

mp : 154.2-155.9°C。

#### 実施例 7 7

< 1 - (2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール(89)の合成>

実施例 1 と同様の方法により、製造例 2 3 で得られるカルボン酸と(4-メチルベンゼン)スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール(89)を得た。

[化合物(89)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.34(3H, s), 2.47(3H, s), 5.61(2H, s), 6.44(1H, d, J=8.1Hz), 7.37-7.44(6H, m), 7.52-7.57(2H, m), 7.64(1H, d, J=8.2Hz), 7.72(1H, d, J=7.1Hz), 7.77(1H, d, J=1.7Hz), 7.85(2H, d=8.3Hz), 8.06(1H, s)。

IR(Nujol): 1682 $\text{cm}^{-1}$ 。

mp : 222.4-228.5°C。

#### 実施例 7 8

< 1 - (2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-メチル-6-((E)-1-ペンテン-1-スルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール(90)の合成>

実施例 1 と同様の方法により、製造例 2 3 で得られるカルボン酸と 1-ペンテン-1-スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール(90)を得た。

[化合物(90)の物性]

1-6.89(1H, m), 7.39-7.45(4H, m), 7.52-7.58(2H, m), 7.67(1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ),  
7.78(2H, m), 8.10(1H, s), 11.97(1H, brs).

IR(Nujol):1673 $\text{cm}^{-1}$ .

mp : 242.7-244.0°C.

#### 実施例 7 9

< 1 - (2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-メチル-6-  
( (4-ビニルベンゼン)スルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール (9 1)  
) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 2 3 で得られるカルボン酸と (4-ビニルベンゼン)スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (9 1) を得た。

[化合物 (9 1) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 5.44(1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 5.62(2H, s), 5.99(1H, d,  $J=17.7\text{Hz}$ ), 6.44(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.80(1H, dd,  $J=11.0, 17.7\text{Hz}$ ), 7.38-7.45(4H, m), 7.52-7.56(2H, m), 7.62-7.74(4H, m), 7.77(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.93(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.07(1H, s), 12.39(1H, brs).

IR(Nujol):1694 $\text{cm}^{-1}$ .

mp : 237.5-238.5°C.

#### 実施例 8 0

< 1 - (2-クロロ-4-(フェニルエチニル)ベンジル)-2-メチル-6-  
( (E)-2-フェニルエテニルスルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール  
(9 2) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 2 3 で得られるカルボン酸と (E)-2-フェニルエテニルスルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (9 2) を得た。

H, m), 7.49(1H, d, J=15.6Hz), 7.53-7.58(2H, m), 7.63(1H, d, J=15.5Hz), 7.67(1H, d, J=8.5Hz), 7.73-7.77(2H, m), 7.78(1H, s), 7.80(1H, d, J=8.5Hz), 8.13(1H, s), 12.17(1H, brs)。

IR(Nujol):1672cm<sup>-1</sup>。

mp : 239.1-241.8°C。

#### 実施例 8 1

< 1 - (2-クロロ-4-((E)-2-フェニルエテニル)ベンジル)-6-((4-ビニルベンゼン)スルホンカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール (93) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 24 で得られるカルボン酸と (4-ビニルベンゼン) スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (93) を得た。

[化合物 (93) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 5.39(1H, d, J=11.0Hz), 5.57(2H, s), 5.95(1H, d, J=17.6Hz), 6.45(1H, d, J=8.1Hz), 6.77(1H, dd, J=17.6 and 10.9Hz), 7.19(1H, d, J=6.5Hz), 7.22-7.32(2H, m), 7.36(2H, t, J=7.6Hz), 7.42(1H, d, J=8.0Hz), 7.54-7.64(5H, m), 7.74(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(1H, s), 7.89(2H, d, J=8.3Hz), 8.02(1H, s)。

IR(Nujol):1682cm<sup>-1</sup>。

mp : 142.5-144.5°C。

#### 実施例 8 2

< 1 - (2-クロロ-4-((E)-2-フェニルエテニル)ベンジル)-6-((E)-1-ペンテン-1-スルホンカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール (94) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 24 で得られるカルボン酸と 1-ペンテ

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.84(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.37-1.44(2H, m), 2.21(2H, q,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.51(3H, s), 5.59(2H, s), 6.46(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.75(1H, d,  $J=15.2\text{Hz}$ ), 6.80-6.87(1H, m), 7.21(1H, d,  $J=16.4\text{Hz}$ ), 7.24-7.37(4H, m), 7.43(1H, dd,  $J=8.2$  and  $1.5\text{Hz}$ ), 7.57(1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.66(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.78(1H, dd,  $J=8.4$  and  $1.5\text{Hz}$ ), 7.83(1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 8.09(2H, d,  $J=1.4\text{Hz}$ ), 12.04(1H, brs)。

IR(Nujol): $1674\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $224.5-227.5^\circ\text{C}$ 。

#### 実施例 8 3

< 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( ( E ) - 2 - フェニルエテニル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( ( E ) - 2 - フェニルエテニルスルホンカルバモイル ) ベンズイミダゾール ( 9 5 ) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 2 4 で得られるカルボン酸と ( ( E ) - 2 - フェニルエテニル ) スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール ( 9 5 ) を得た。

[化合物 ( 9 5 ) の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 2.50(3H, s), 5.59(2H, s), 6.46(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.20(1H, d,  $J=16.4\text{Hz}$ ), 7.25-7.32(2H, m), 7.36(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.41-7.45(4H, m), 7.49(1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 7.57(2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.62(1H, d,  $J=15.5\text{Hz}$ ), 7.66(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.74(2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.80(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.82(1H, s), 8.13(1H, s)。

IR(Nujol): $1672\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $249.9-251.4^\circ\text{C}$ 。

#### 製造例 4 0

－ 2－メチルベンズイミダゾールの製造＞

4－（アセチルアミノ）－3－アミノ安息香酸エチル（6.34g）、臭化4－アセトキシ－2－クロロベンジル（14.0g）、炭酸カリウム（5.12g）、よう化ナトリウム（1.28g）を酢酸エチル（35ml）と水（13ml）に加え、70℃で15時間撹拌した。有機層を分離し水で洗浄した後、減圧濃縮した。油状の残渣にエタノール（30ml）と35%塩酸（3.2g）を加え、70℃で3時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水から抽出した後、有機層を分離、濃縮し、残渣にエタノールを加え結晶化させた。濾過して得られた結晶を乾燥して1－（2－クロロ－4－ヒドロキシベンジル）－6－（エトキシカルボニル）－2－メチルベンズイミダゾール（1.53g）を得た。

また、濾液は濃縮し、エタノールを加え結晶化させた。濾過して得られた結晶を乾燥して1－（2－クロロ－4－ヒドロキシベンジル）－6－（エトキシカルボニル）－2－メチルベンズイミダゾール（4.72g）を得た。

〔化合物の物性〕

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1.39(3H, t, J=7.1Hz), 2.50(3H, s), 4.37(2H, q, J=7.1Hz), 5.37(2H, s), 6.14(1H, d, J=8.4Hz), 6.47(1H, dd, J=8.5 and 2.2Hz), 7.01(1H, d, J=2.2Hz), 7.67(1H, d, J=8.4Hz), 7.96(1H, d, J=8.8Hz), 7.99(1H, s)。

（第二工程）

< 1－（4－ブチルオキシ－2－クロロベンジル）－6－（エトキシカルボニル）－2－メチルベンズイミダゾールの製造＞

60%水素化ナトリウム（0.20g、油状）にN、N－ジメチルホルムアミド（5ml）を加え、室温にて1－（2－クロロ－4－ヒドロキシベンジル）－6－（エトキシカルボニル）－2－メチルベンズイミダゾール（0.80g）の結晶を徐々に加

。有機層を分離し、さらに水で2回洗浄した後濃縮し、0.62gのオイルを得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.95(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.39(3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.42-1.50(2H, m), 1.70-1.78(2H, m), 2.57(3H, s), 3.90(2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 4.37(2H, q,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 5.38(2H, s), 6.37(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.62(1H, dd,  $J=8.6$  and  $2.5\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.96(1H, s), 7.98(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ )。

(第三工程)

<1-(4-ブチルオキシ-2-クロロベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

1-(4-ブチルオキシ-2-クロロベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾール(0.62g)に水酸化ナトリウム(0.17g)とエタノール(8ml)、水(4ml)を加え、80°Cで4時間攪拌した。35%塩酸で約pH5に調整した。析出した結晶を濾過、乾燥して1-(4-ブチルオキシ-2-クロロベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾールの結晶(0.42g)を得た。

[化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.89(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.35-1.42(2H, m), 1.60-1.68(2H, m), 2.52(3H, s), 3.94(2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 5.51(2H, s), 6.56(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.81(1H, dd,  $J=8.7$  and  $2.5\text{Hz}$ ), 7.10(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.61(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.88(1H, dd,  $J=8.4$  and  $1.3\text{Hz}$ ), 7.94(1H, s), 12.68(1H, brs)。

実施例84

<1-(4-ブチルオキシ-2-クロロベンジル)-6-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(96)の合成>



## [化合物(100)の物性]

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm) : 0.81(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 0.89(3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.21-1.29(2H, m), 1.31-1.42(4H, m), 1.61-1.71(4H, m), 2.49(3H, s), 3.49(2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 3.94(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 5.50(2H, s), 6.45(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 6.81(1H, dd,  $J=8.7$  and  $2.5\text{Hz}$ ), 7.12(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.65(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.78(1H, dd,  $J=8.4$  and  $1.5\text{Hz}$ ), 8.09(1H, s), 12.24(1H, brs)。

IR(Nujol):  $1674\text{cm}^{-1}$ 。

mp :  $166.0-172.5^\circ\text{C}$ 。

## 製造例 4 1

## (第一工程)

<1-(2-クロロ-4-(3-メチルブトキシ)ベンジル)-6-(エトキシカルボニル)-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

製造例 4 0 の第二工程と同様の方法により、1-(2-クロロ-4-ヒドロキシベンジル)-6-エトキシカルボニル-2-メチルベンズイミダゾール (0.600g) と 1-ブロモ-3-メチルブタンより標題の化合物 (0.600g) を得た。

## [化合物の物性]

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm) : 0.94(6H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 1.39(3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.64(1H, q,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.76-1.83(1H, m), 2.57(3H, s), 3.93(2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.37(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 5.38(2H, s), 6.36(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 6.62(1H, dd,  $J=8.7$  and  $2.5\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 7.73(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.95-8.04(2H, m)。

## (第二工程)

<1-(2-クロロ-4-(3-メチルブトキシ)ベンジル)-6-カルボキシ-2-メチルベンズイミダゾールの製造>

ゾール (0.600g) より標題の化合物 (0.509g) を得た。

[化合物の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.89(6H, d, J=6.8Hz), 1.56(2H, q, J=6.6Hz), 1.68-1.77(1H, m), 2.52(3H, s), 3.96(2H, t, J=6.7Hz), 5.52(2H, s), 6.56(1H, d, J=8.7Hz), 6.82(1H, dd, J=8.6 and 2.5Hz), 7.12(1H, d, J=2.6Hz), 7.61(1H, d, J=8.5Hz), 7.88(1H, dd, J=8.5 and 1.6Hz), 7.94(1H, d, J=1.3Hz), 11.70(1H, brs)。

#### 実施例 8 5

< 1 - (2-クロロ-4-(3-メチルブトキシ)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール (97) の合成 >

実施例 1 と同様の方法により、製造例 41 で得られるカルボン酸と 1-ペンタンスルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (97) を得た。

[化合物 (97) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.80(3H, t, J=7.2Hz), 0.88(6H, d, J=6.6Hz), 1.26(2H, m), 1.34(2H, m), 1.56(2H, m), 1.67(3H, m), 2.49(3H, s), 3.47(2H, t, J=7.7Hz), 3.96(2H, t, J=6.6Hz), 5.50(2H, s), 6.45(1H, d, J=8.7Hz), 6.81(1H, d, J=8.6Hz), 7.13(1H, d, J=2.4Hz), 7.65(1H, d, J=8.5Hz), 7.78(1H, d, J=8.4Hz), 8.09(1H, s), 11.87(1H, brs)。

IR(Nujol): 1672cm<sup>-1</sup>。

mp : 178.1-179.0°C。

#### 実施例 8 6

< 1 - (2-クロロ-4-(3-メチルブトキシ)ベンジル)-2-メチル-6-(4-メチルベンゼン)スルホンカルバモイル)ベンズイミダゾール (9

ルベンゼン) スルホンアミドから目的のベンズイミダゾール (98) を得た。

[化合物 (98) の物性]

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) : 0.89(6H, d, J=6.7Hz), 1.56(2H, m), 1.72(1H, m), 2.38(3H, s), 2.47(3H, s), 3.96(2H, t, J=6.5Hz), 5.49(2H, s), 6.43(1H, d, J=8.5Hz), 6.80(1H, d, J=8.5Hz), 7.13(1H, s), 7.41(2H, d, J=8.0Hz), 7.62(1H, d, J=8.4Hz), 7.70(1H, d, J=8.2Hz), 7.86(2H, d, J=8.2Hz), 8.04(1H, s)。

IR(Nujol): 1606cm<sup>-1</sup>。

mp : 218-226°C。

<試験例 ; db/dbマウスを用いた血糖降下作用>

試験化合物

1 - (イソキノリン-3-イルメチル) - 2 - メチル - 6 - (1 - ベンタン  
スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール (13)

使用動物

C57BL/KsJ-db<sup>m</sup> db<sup>+</sup>/db<sup>+</sup>, C57BL/KsJ-db<sup>m</sup> <sup>+</sup>m/<sup>+</sup>m (Jackson Laboratory) の5週  
齢の雌性マウスを購入し、2～3週間の馴化期間の後実験に用いた。

薬物調製

乳鉢を用いて検体を粉末餌 (CE-2、日本クレア) に混合した。混合比は0.01%  
の割合とした。群毎に2回/週給餌し、給餌量と残餌量を記録してその差から摂餌  
量を算出した。

試験スケジュール

雌性db/dbマウスを体重、血糖値、血漿中トリグリセライド濃度に基づいて群分  
けた後、14日間薬物の混餌投与を行なった (実験期間は8週齢～10週齢)。7日  
目と14日目の午前中に、ヘパリン処理を施したガラスキャピラリーチューブ (Ch

血糖値の測定には10～15  $\mu$ lの血漿を用い、グルコース酸化酵素法（グルコースCII-テストワコー、和光純薬）により測定した。血漿中トリグリセライド濃度の測定には10～15  $\mu$ lの血漿を用い、GPO-pークロロフェノール法（トリグリセライドG-テストワコー）又はGPO-DAOS法（トリグリセライドE-テストワコー）により測定した。上記の測定は採血後速やかに行なった。血漿インスリン濃度の測定には20  $\mu$ lの血漿（-20℃で保存可能）を用い、抗体法（ファデセフインスリンRIAキット、カピファルマシア）により測定した。

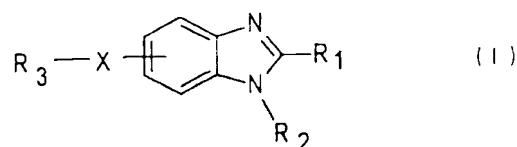
db/dbマウスの対照群と、+/+マウスの血糖値、血漿中トリグリセライド濃度の差を100%として、被験薬剤投与群の血糖値、血漿中トリグリセライド濃度の降下率(%)を求めた。結果は、10mg/kgを投与した場合、血糖降下作用が44%、TG濃度降下作用が77%であった。

新規なベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩を提供した。これらの化合物又は医薬として許容されるその塩は、血糖降下活性又はPDE5阻害作用を有し、耐糖能障害、糖尿病（II型糖尿病）、糖尿病合併症（例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性骨減少症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性腎症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など）、インスリン抵抗性症候群（インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レプリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、La

(例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの)、高血圧症、狭心症、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患(例えば糖尿病性糸球体硬化症など)、尿細管間質性疾患(例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病)、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄(例えば経皮的動脈形成術後のもの)、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患(例えば気管支炎、喘息(慢性喘息、アレルギー性喘息))、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患(例えば過敏症腸症候群)、インポテンス(例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど)、腎炎、悪液質(例えば、癌・結核・内分泌性疾患及びエイズ等の慢性疾患における、脂肪分解・筋変性・貧血・浮腫・食欲不振等による進行性の体重減少)、膵炎、又はPTCA後の再狭窄等の治療剤として有用である。

## 請求の範囲

1. 下式 (I) で表されるベンズイミダゾール誘導体又はその塩。

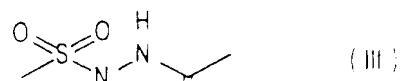
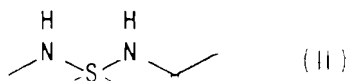


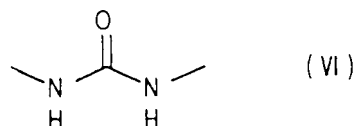
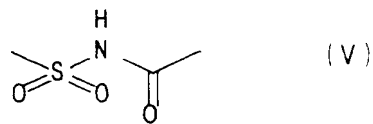
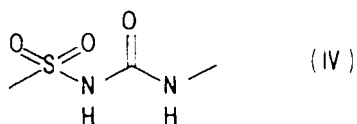
[式中、 $\text{R}_1$ は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基又は低級アルキルチオ基であり、

$\text{R}_2$ は芳香環低級アルキル基であり、当該芳香環低級アルキル基は、1つ以上のハロゲン原子、アルキル基、ハロ低級アルキル基、ニトロ基、低級アルコシカルボニル基、芳香環基、芳香環低級アルキルオキシ基、低級シクロアルキルオキシ低級アルキル基、芳香環低級アルキル基、芳香環低級アルケニル基、芳香環低級アルキニル基、芳香環オキシ低級アルキル基、低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基、アルケニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルカンスルフィニル基、低級アルカンスルホニル基及び低級アルカンスルホニルカルバモイル基からなる群より選択される基で置換されていてもよく、

$\text{R}_3$ はアルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アルケニル基、芳香環基、ハロ芳香環基、低級アルキル芳香環基、低級アルケニル芳香環基、芳香環低級アルキル基又は芳香環低級アルケニル基であり、

$-\text{X}-$ は下式 (II) ~ (VI) のいずれかで表される架橋基である。



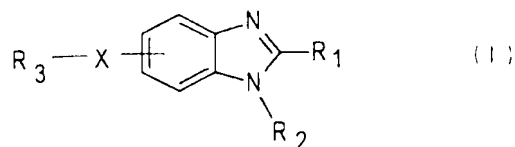


]

2.  $R_1$ が低級アルキル基である、請求項1記載のベンズイミダゾール誘導体又はその塩。

3.  $X$ が式(V)で表される架橋基である、請求項1記載のベンズイミダゾール誘導体又はその塩。

4. 下式(I)で表されるベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、多嚢胞性卵巣症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、高血圧症、狭心症、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、腎炎、悪液質、肺炎、又はPTCA後の再狭窄の予防・治療剤として用いられる医薬製剤。

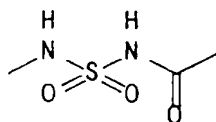


オ基であり、

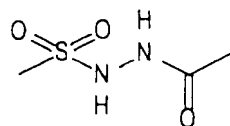
R<sub>2</sub>は芳香環低級アルキル基であり、当該芳香環低級アルキル基は、1つ以上のハロゲン原子、アルキル基、ハロ低級アルキル基、ニトロ基、低級アルコキシカルボニル基、芳香環基、芳香環低級アルキルオキシ基、低級シクロアルキルオキシ低級アルキル基、芳香環低級アルキル基、芳香環低級アルケニル基、芳香環低級アルキニル基、芳香環オキシ低級アルキル基、低級シクロアルキル低級アルキルオキシ基、アルケニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルカンスルフィニル基、低級アルカンスルホニル基及び低級アルカンスルホニルカルバモイル基からなる群から選択される基で置換されていてもよく、

R<sub>3</sub>はアルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アルケニル基、芳香環基、ハロ芳香環基、低級アルキル芳香環基、低級アルケニル芳香環基、芳香環低級アルキル基、又は芳香環低級アルケニル基であり、

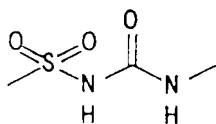
—X—は下式 (I I) ~ (V I) のいずれかで表される架橋基である。



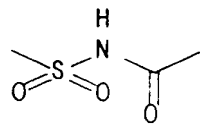
(II)



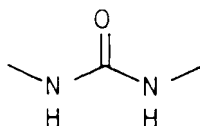
(III)



(IV)



(V)



(VI)

]



低級アルキルチオ基、低級アルカンスルフィニル基および低級アルカンスルホニル基から選ばれる基で置換されていてもよく、 $R_3$ がアルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アルケニル基、芳香環基、芳香環低級アルキル基、低級アルキル芳香環基又は芳香環低級アルケニル基、 $X$ が式(V)で表される架橋基である、請求項1記載のベンズイミダゾール誘導体又はその塩。

6.  $R_1$ が水素原子又は低級アルキル基であり、 $R_2$ が1つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい芳香環低級アルキル基であり、 $R_3$ がヒドロキシ低級アルキル基又はアルケニル基である、請求項5記載のベンズイミダゾール誘導体又はその塩。

7.  $R_1$ が低級アルキル基であり、 $R_2$ が1つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいベンジル基、ナフチルメチル基又はイソキノリルメチル基であり、 $R_3$ がヒドロキシ低級アルキル基又はアルケニル基である、請求項6記載のベンズイミダゾール誘導体又はその塩。

8.  $R_2$ が芳香環低級アルキル基であり、当該芳香環低級アルキル基は、1つ以上のハロゲン原子、アルキル基、芳香環基、アルケニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルカンスルフィニル基および低級アルカンスルホニル基から選ばれる基で置換されていてもよく、 $R_3$ がアルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アルケニル基、芳香環基、芳香環低級アルキル基、低級アルキル芳香環基又は芳香環低級アルケニル基、 $X$ が式(V)で表される架橋基である、請求項1記載のベンズイミダゾール誘導体又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、高血圧症、狭心症、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞

用いられる医薬製剤。

9.  $R_1$ が水素原子又は低級アルキル基であり、 $R_2$ が1つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい芳香環低級アルキル基であり、 $R_3$ がヒドロキシ低級アルキル基又はアルケニル基である、請求項8記載の医薬製剤。

10.  $R_1$ が低級アルキル基であり、 $R_2$ が1つ以上のハロゲン原子で置換されていてもよいベンジル基、ナフチルメチル基又はイソキノリンメチル基であり、 $R_3$ がヒドロキシ低級アルキル基又はアルケニル基である、請求項9記載の医薬製剤。

11.  $R_1$ が低級アルキル基であり、 $R_2$ がベンジル基であり、当該ベンジル基は1つ以上のハロゲン原子、アルキル基、ハロ低級アルキル基、芳香環基、低級シクロアルキルオキシ低級アルキル基、芳香環低級アルケニル基、芳香環低級アルキニル基、アルケニル基、低級アルキルチオ基および低級アルカンスルホニルカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよく、 $R_3$ はアルキル基、アルケニル基、芳香環基、ハロ芳香環基、低級アルケニル芳香環基、芳香環低級アルキル基、低級アルキル芳香環基又は芳香環低級アルケニル基である、請求項1記載のベンズイミダゾール誘導体又はその塩。

12.  $R_1$ がメチル基であり、 $R_2$ がベンジル基であり、当該ベンジル基は1つ以上のハロゲン原子、アルキル基、ハロ低級アルキル基、フェニル基、低級シクロアルキルオキシ低級アルキル基、フェニル低級アルケニル基、フェニル低級アルキニル基、アルケニル基、低級アルキルチオ基および低級アルカンスルホニルカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよく、 $R_3$ はアルキル基、アルケニル基、フェニル基、チオフェニル基、ハロフェニル基、低級アルケニルフェニル基、フェニル低級アルキル基、低級アルキルフェニル基又はフェニル低級アルケニル基である、請求項11記載のベンズイミダゾール誘導体又はその塩。

シクロアルキルオキシ低級アルキル基、芳香環低級アルケニル基、芳香環低級アルキニル基、アルケニル基、低級アルキルチオ基および低級アルカンスルホニルカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよく、 $R_3$ はアルキル基、アルケニル基、芳香環基、ハロ芳香環基、低級アルケニル芳香環基、芳香環低級アルキル基、低級アルキル芳香環基又は芳香環低級アルケニル基である、請求項4記載の医薬製剤。

14.  $R_1$ がメチル基であり、 $R_2$ がベンジル基であり、当該ベンジル基は1つ以上のハロゲン原子、アルキル基、ハロ低級アルキル基、フェニル基、低級シクロアルキルオキシ低級アルキル基、フェニル低級アルケニル基、フェニル低級アルキニル基、アルケニル基、低級アルキルチオ基および低級アルカンスルホニルカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよく、 $R_3$ はアルキル基、アルケニル基、フェニル基、チオフェン基、ハロフェニル基、低級アルケニルフェニル基、フェニル低級アルキル基、低級アルキルフェニル基又はフェニル低級アルケニル基である、請求項13記載の医薬製剤。

15. 1-(イソキノリン-3-イルメチル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-((4-クロロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-(((E)-1-ペント-1-エン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、6-(N'-ブタンスルホニルヒドラジノカルボニル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、6-((n-ブチルアミノスルホニル)カルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-[N'-(4-メチルフェニルスルホニル)ウレイド]ベンズイミダゾール、

ル) - 2 - メチル - 6 - ( ( (E) - 1 - ペント - 1 - エン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (E) - 2 - フェニルエテニルスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( ( (E) - 1 - ペント - 1 - エン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (E) - 2 - フェニルエテニルスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 6 - ( (5 - クロロチオフエン - 2 - イル) スルホニルカルバモイル) - 2 - メチルベンズイミダゾール、1 - (4 - プロモ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( ( (E) - 1 - ペント - 1 - エン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - (4 - プロモ - 2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (E) - 2 - フェニルエテニルスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - (4 - プロモ - 2 - クロロベンジル) - 6 - ( (5 - クロロチオフエン - 2 - イル) スルホニルカルバモイル) - 2 - メチルベンズイミダゾール、6 - ( (5 - プロモチオフエン - 2 - イル) スルホニルカルバモイル) - 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール、6 - ( (5 - プロモチオフエン - 2 - イル) スルホニルカルバモイル) - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール、1 - (2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシルメチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - (2 - クロロ - 4 - (シクロヘキシルメチルオキシ) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (4 - メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、6 - ( (5 - クロロチオフエン - 2 - イル) スルホニルカルバモイル) - 1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルベンズイミダゾール、1 - (4 - プロ

ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( ( 4 - ビニルベンゼン ) スルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール、 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ブロモベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( ( 4 - ビニルベンゼン ) スルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール、 1 - ( 2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( ( 4 - ビニルベンゼン ) スルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール、 1 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( ( 1 - ペント - 4 - エン ) スルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール、 1 - ( 2 - クロロ - 4 - フェニルベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( ( ( E ) - 1 - ペント - 4 - エン ) スルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール、 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( フェニルエチニル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( 1 - ペンタンスルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール、 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( ( E ) - 2 - フェニルエテニル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( 1 - ペンタンスルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール、 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( ( E ) - 2 - フェニルエテニル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( ( 4 - メチルベンゼン ) スルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール、 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 1 - ヘキセン - 1 - イル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( 1 - ペンタンスルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール、 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( 1 - ヘキセン - 1 - イル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( ( 4 - メチルベンゼン ) スルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール、 1 - ( 4 - ト - ブチルチオ - 2 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( 1 - ペンタンスルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール、 1 - ( 4 - ト - ブチルチオ - 2 - クロロベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( ( 4 - メチルベンゼン ) スルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール、 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( シクロヘキシルオキシメチル ) ベンジル ) - 2 - メチル - 6 - ( 1 - ペンタンスルホニルカルバモイル ) ベンズイミダゾール、 1 - ( 2 - クロロ - 4 - ( シクロヘ

ルベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (n-ベンチルアミノスルホニル) カルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (4-メチルフェニル) アミノスルホニル) カルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - (2-クロロ-4-フェニルベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (4-メチルフェニル) アミノスルホニル) カルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - (2-クロロ-4- (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - (2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - (2-クロロ-4- (フェニルエチニル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - (2-クロロ-4- (フェニルエチニル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (E) - 1-ペンテン-1-スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - (2-クロロ-4- (フェニルエチニル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - (2-クロロ-4- (フェニルエチニル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (E) - 2-フェニルエテニルスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1 - (2-クロロ-4- ( (E) - 2-フェニルエテニル) ベンジル) - 6 - ( (4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル) - 2 - メチルベンズイミダゾール、1 - (2-クロロ-4- ( (E) - 2-フェニルエテニル) ベンジル) - 6 - ( (E) - 1-ペンテン-1-スルホニルカルバモイル) - 2 - メチルベンズイミダゾール、または1 - (2-クロロ-4- ( (E) - 2-フェニルエテニル) ベンジル) - 2 - メチル - 6 - ( (E) - 2-フェニルエテニルスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾールである、請求項1記載のベンズイミダゾール誘導体又はその

— (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1- (2, 4-ジクロロベンジル) — 6- ( (2-ヒドロキシ-1-ペンタン) スルホニルカルバモイル) — 2-メチルベンズイミダゾール、1- (2, 4-ジクロロベンジル) — 6- ( (4-ヒドロキシ-1-ペンタン) スルホニルカルバモイル) — 2-メチルベンズイミダゾール、1- (2, 4-ジクロロベンジル) — 6- ( (3-ヒドロキシ-1-ペンタン) スルホニルカルバモイル) — 2-メチルベンズイミダゾール、6- (ベンゼンスルホニルカルバモイル) — 1- (2, 4-ジクロロベンジル) — 2-メチルベンズイミダゾール、1- (2-クロロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル) — 2-メチル-6- (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1- (2-クロロ-4-フェニルベンジル) — 2-メチル-6- (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1- (2-クロロ-4-フェニルベンジル) — 2-メチル-6- ( (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1- (4-ブromo-2-クロロベンジル) — 2-メチル-6- ( (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1- (4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル) — 2-メチル-6- (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1- (4-ベンジルオキシ-2-クロロベンジル) — 2-メチル-6- ( (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1- (2, 4-ジクロロベンジル) — 2-メチル-6- ( (4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、 (+) — 1- (1- (2, 4-ジクロロフェニル) エチル) — 2-メチル-6- (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、 (-) — 1- (1- (2, 4-ジクロロフェニル) エチル) — 2-メチル-6- (1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1- (2-クロロ-4-ニトロベンジル) — 2-メチル-

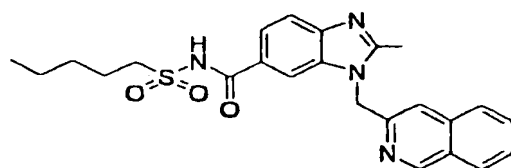
タンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル) ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(フェノキシメチル) ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-ヨードベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-エトキシベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(4-ブロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル) ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) ベンズイミダゾール、(R)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-((4-ヒドロキシ-1-ペンタン) スルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、(S)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-((4-ヒドロキシ-1-ペンタン) スルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、光学活性な1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-((2-ヒドロキシ-1-ペンタン) スルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(液体クロマトグラフィー分析において保持時間の長い成分)、光学活性な1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-((2-ヒドロキシ-1-ペンタン) スルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(液体クロマトグラフィー分析において保持時間の短い成分)、光学活性な1-(2,



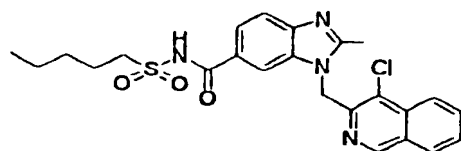
において保持時間の長い成分)、光学活性な 1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-((3-ヒドロキシ-1-ペンタン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール(液体クロマトグラフィー分析において保持時間の短い成分)、1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチル-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(1-ヘキシル)ベンジル)-2-メチル-6-(ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(チオフェン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(フラン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(フラン-2-イル)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、1-(4-ブチルオキシ-2-クロロベンジル)-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルベンズイミダゾール、1-(2-クロロ-4-(3-メチルブトキシ)ベンジル)-2-メチル-6-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾール、または 1-(2-クロロ-4-(3-メチルブトキシ)ベンジル)-2-メチル-6-((4-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)ベンズイミダゾールである、請求項3記載のベンズイミダゾール誘導体又はその塩。

1 / 2 2

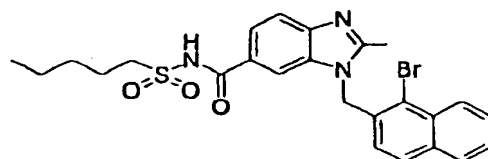
図 1



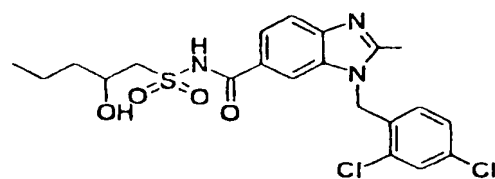
( 1 3 )



( 1 4 )



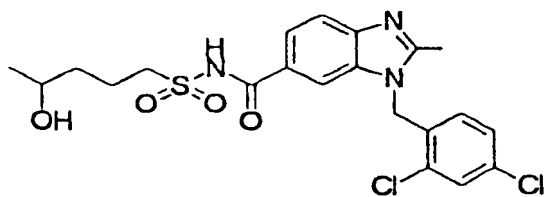
( 1 5 )



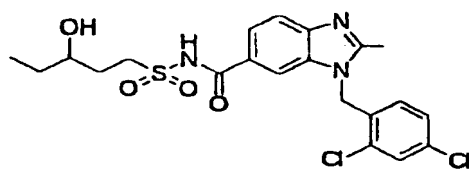
( 1 6 )

2 / 2 2

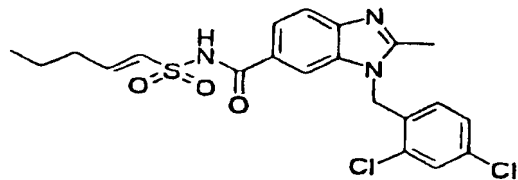
図 2



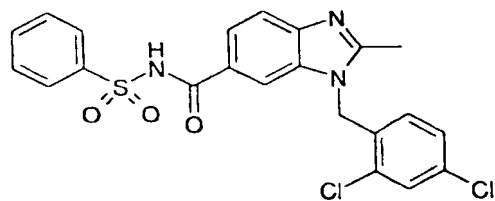
( 1 7 )



( 1 8 )



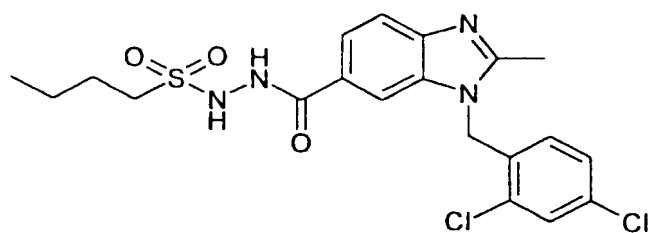
( 1 9 )



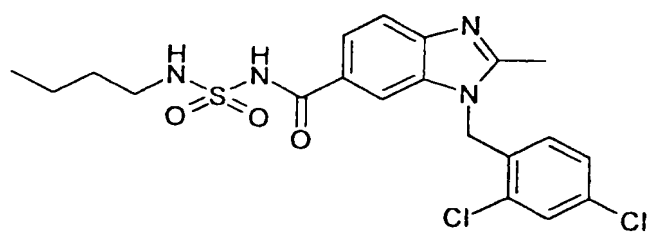
( 2 0 )

3 / 2 2

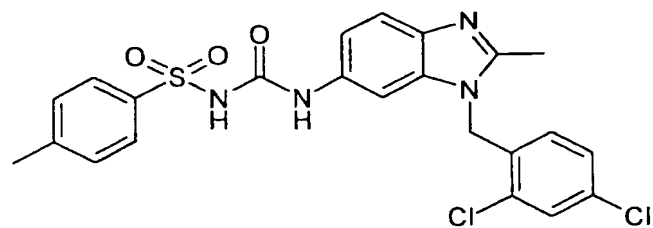
図 3



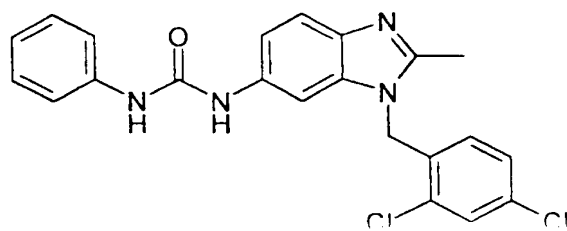
( 2 1 )



( 2 2 )



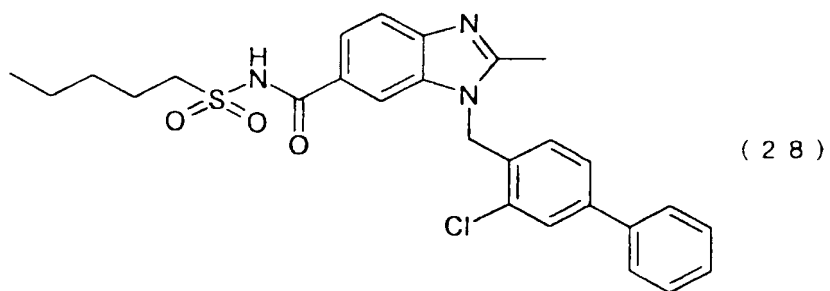
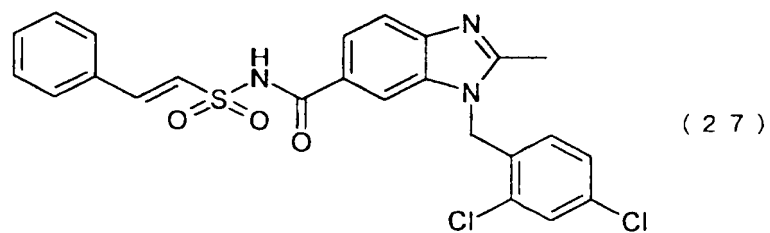
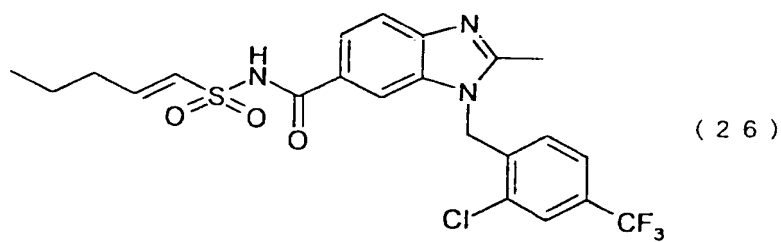
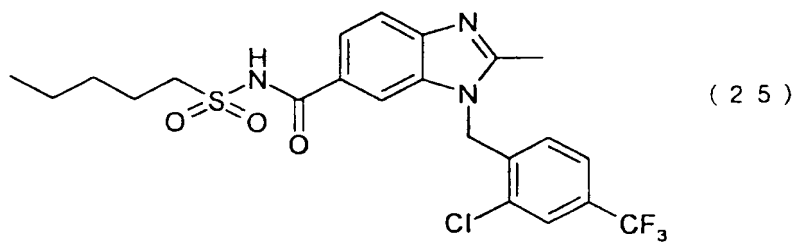
( 2 3 )



( 2 4 )

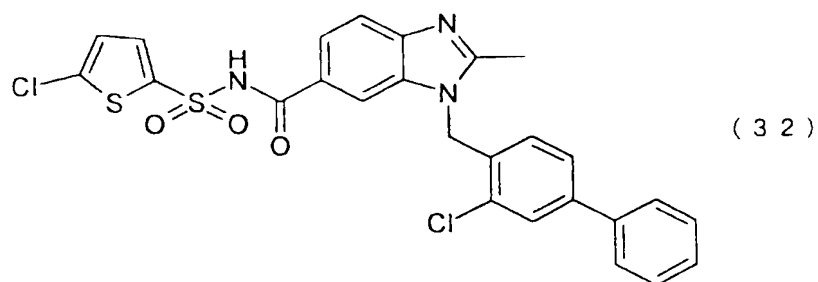
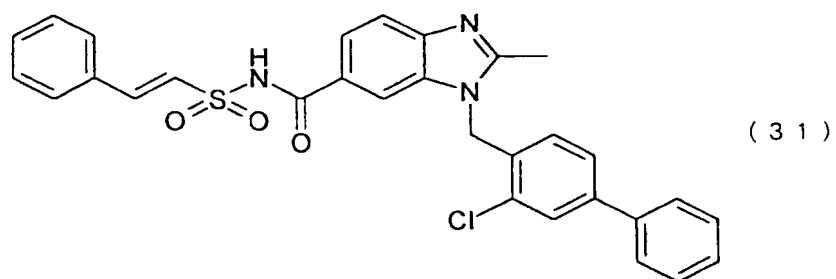
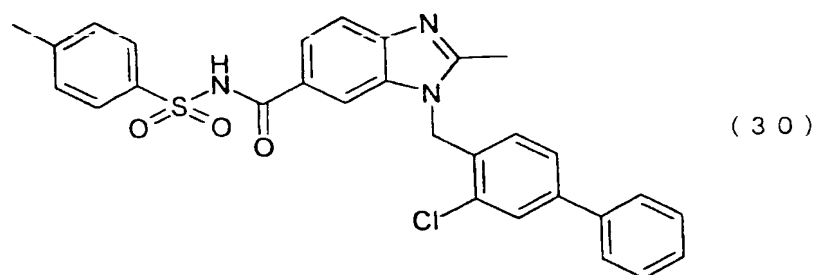
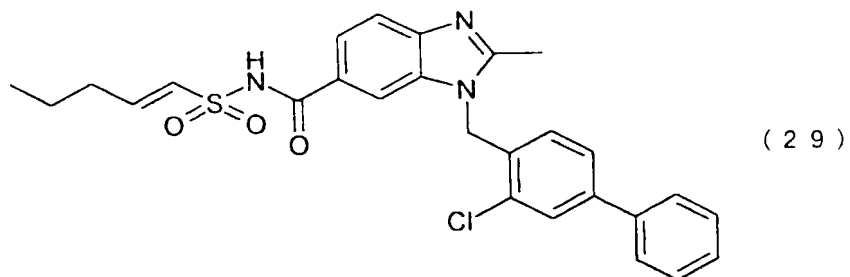
4 / 22

図 4



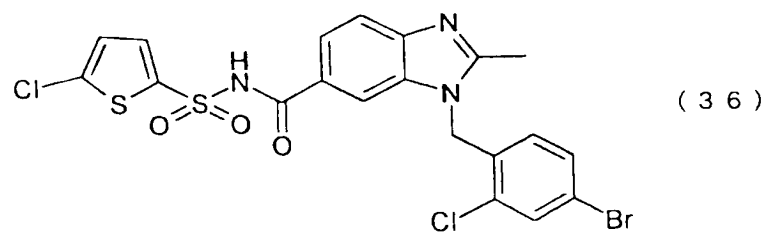
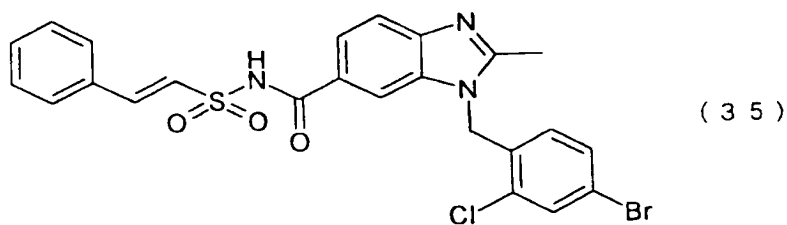
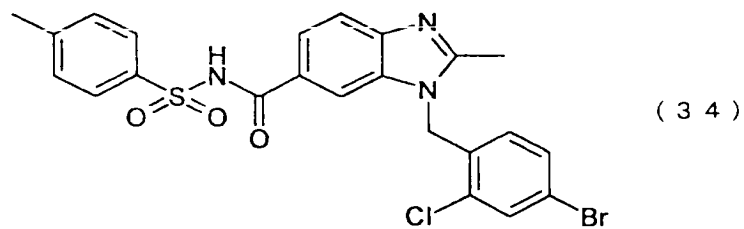
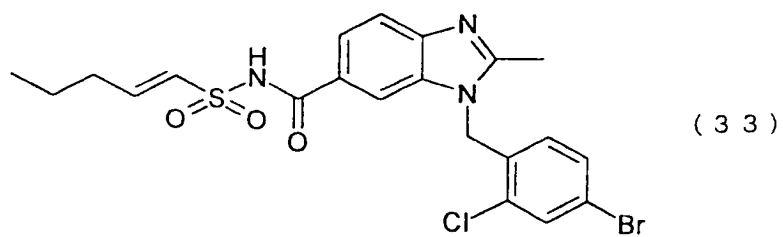
5 / 2 2

図 5



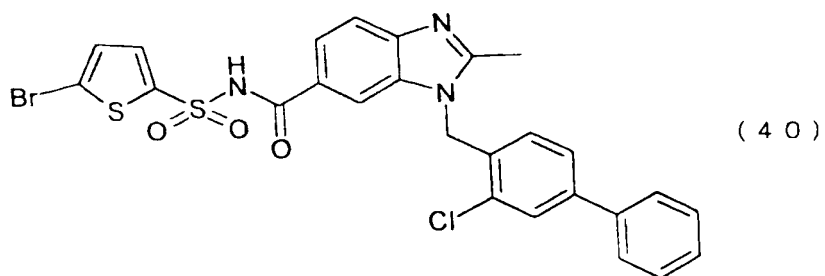
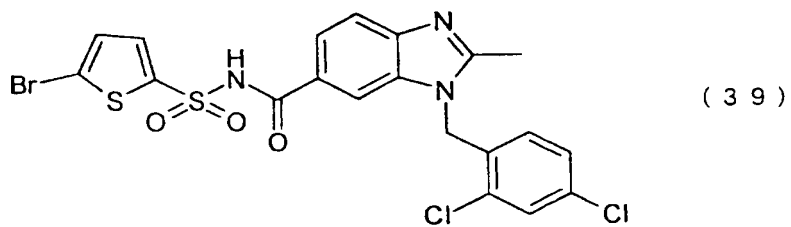
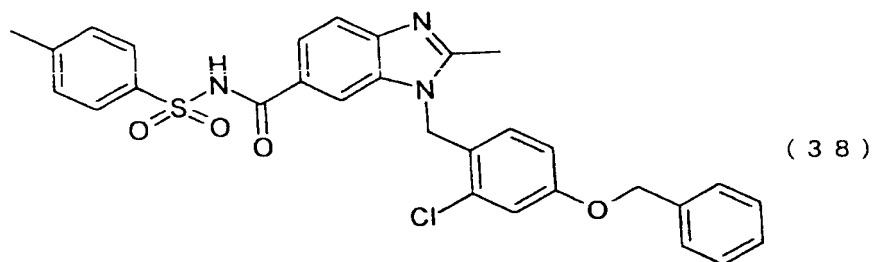
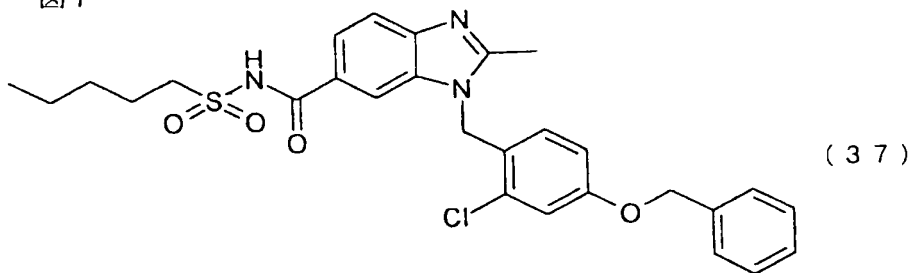
6 / 22

図 6



7 / 22

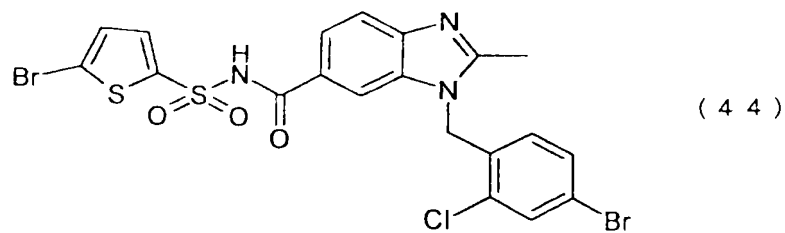
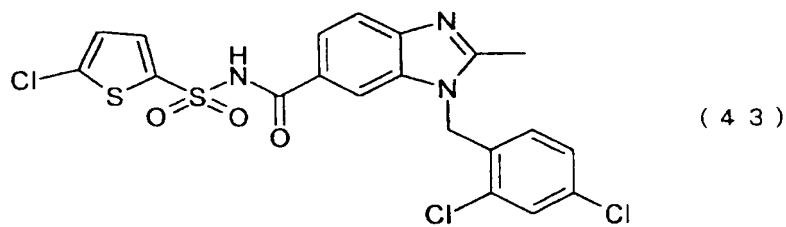
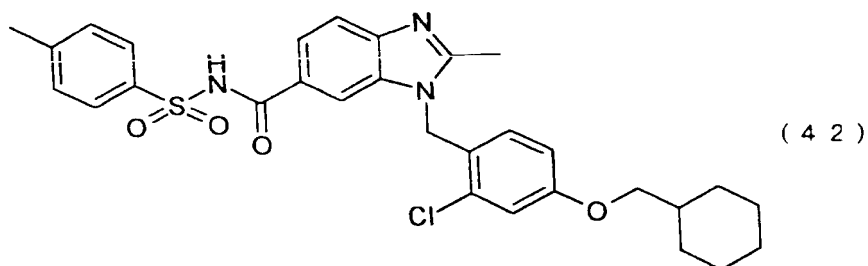
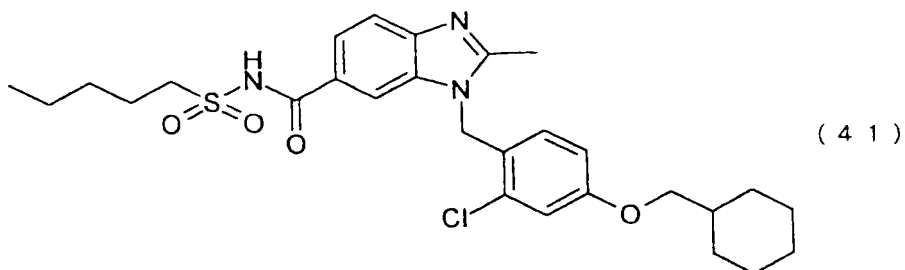
図 7





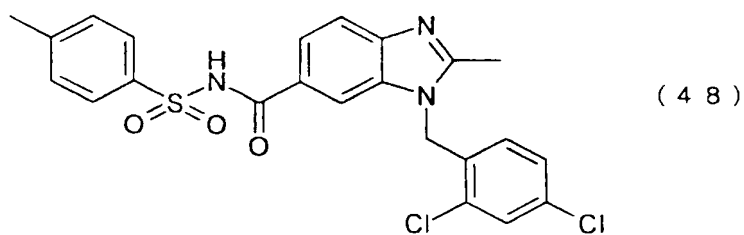
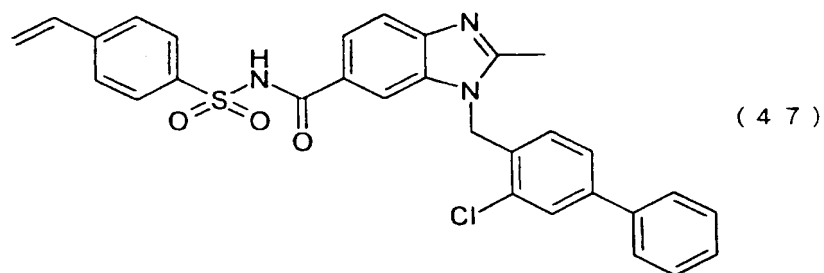
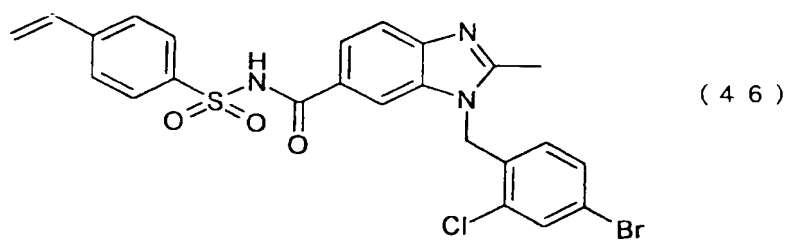
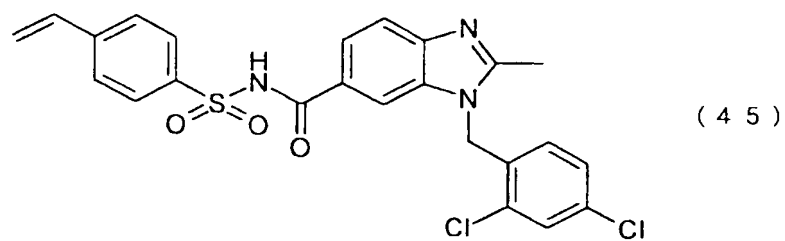
8 / 22

図 8



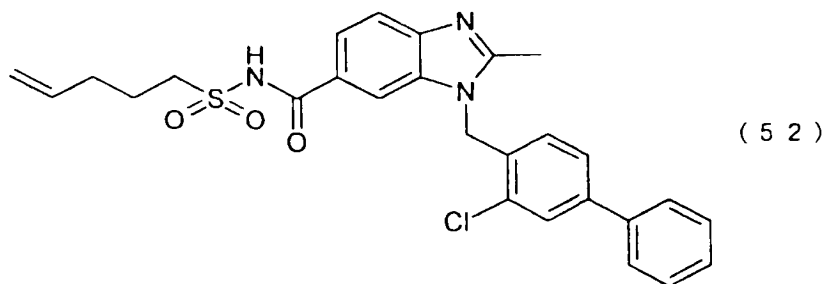
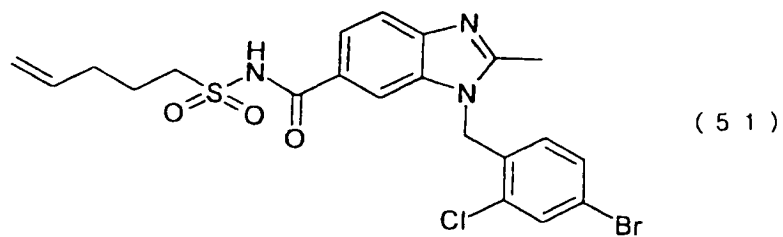
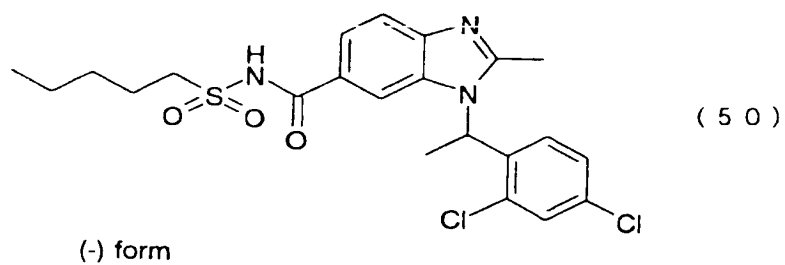
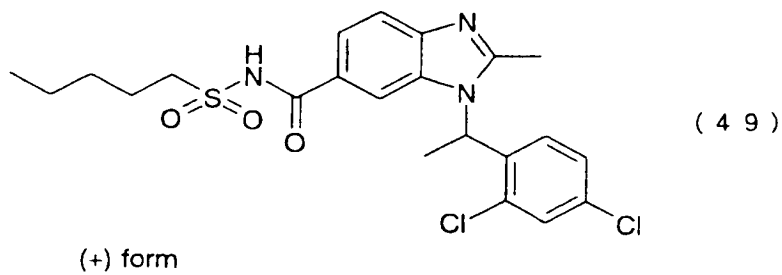
9 / 22

図 9



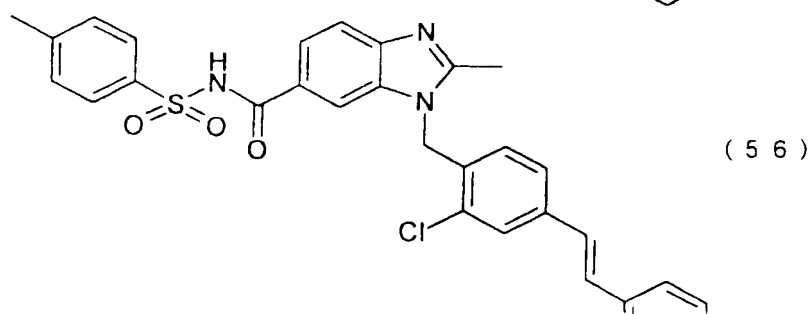
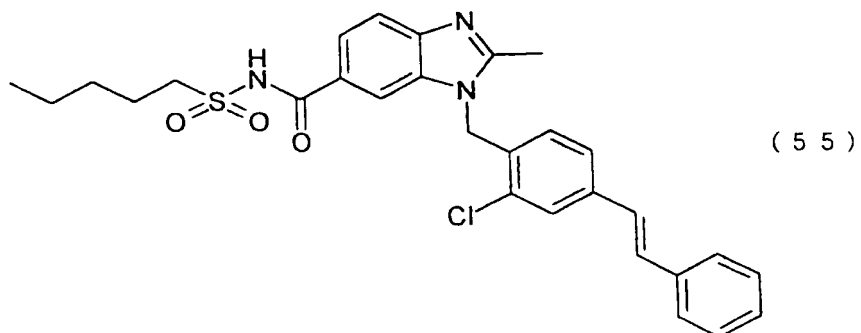
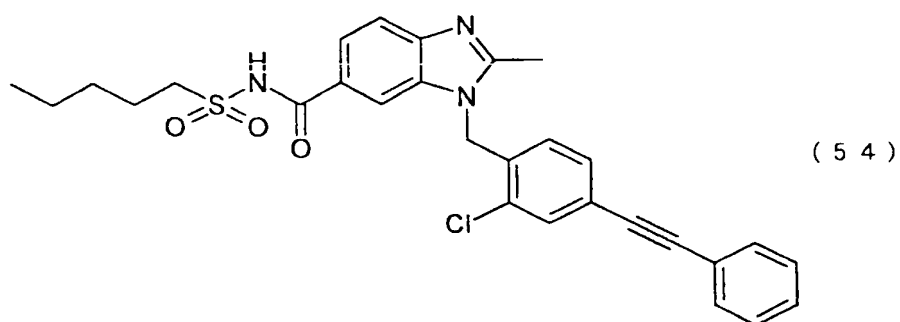
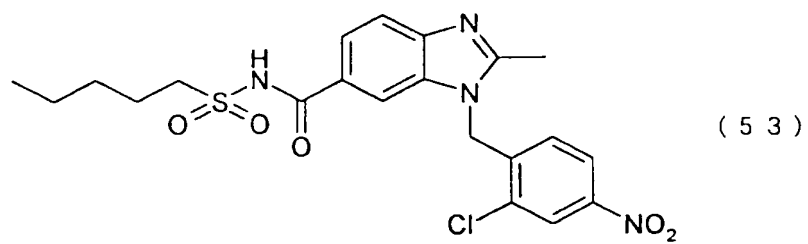
10 / 22

図 10



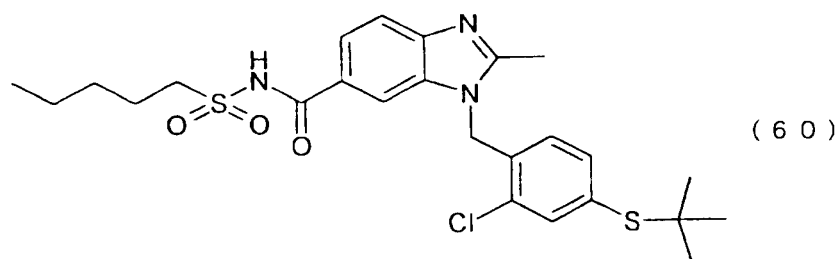
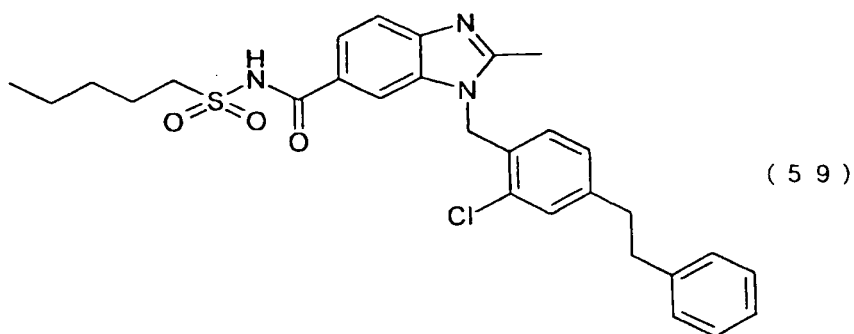
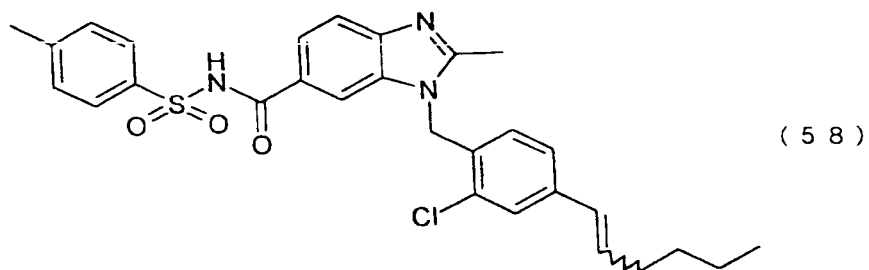
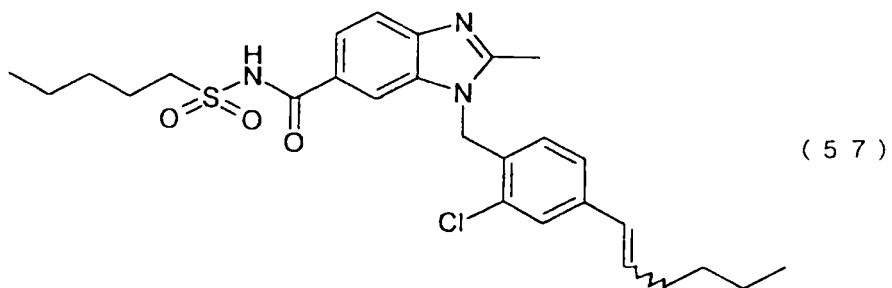
11 / 22

111



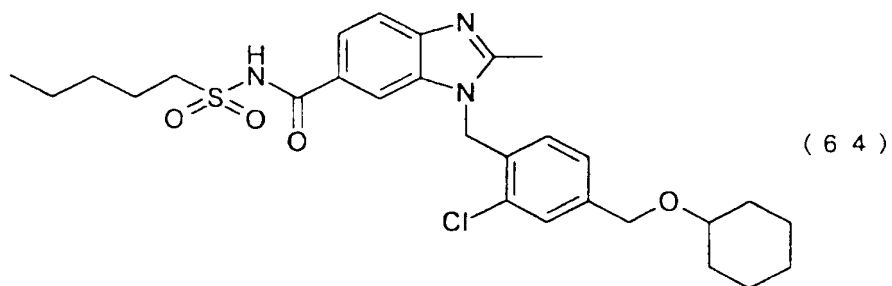
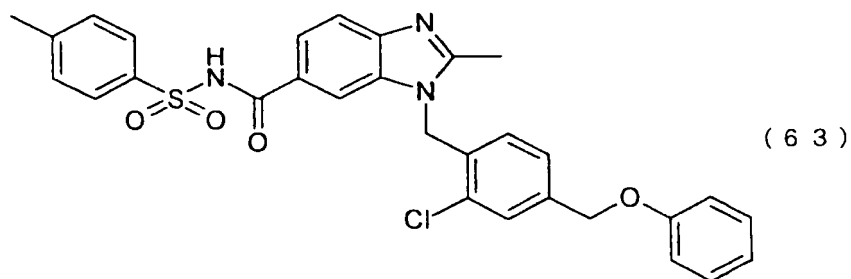
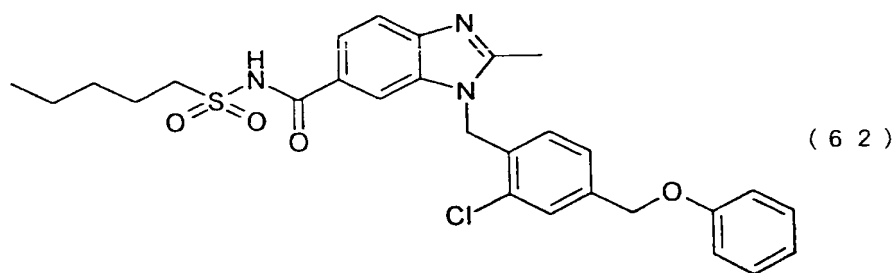
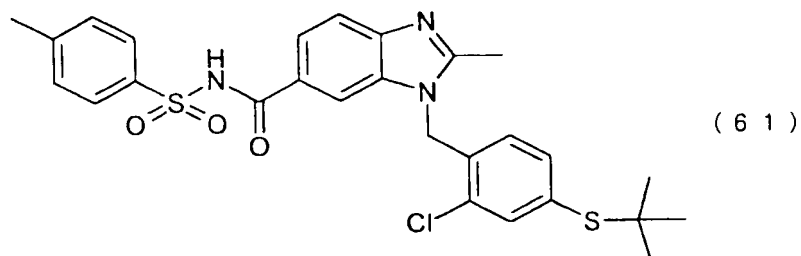
12 / 22

図 12



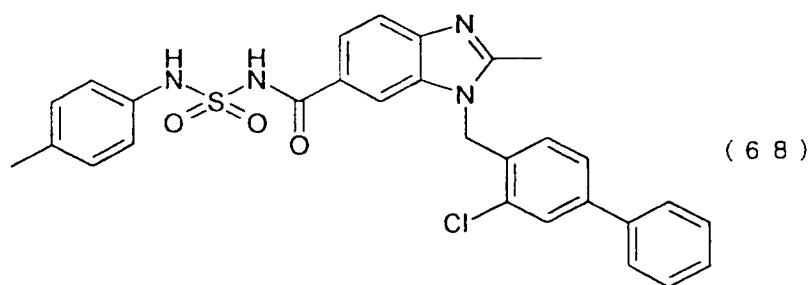
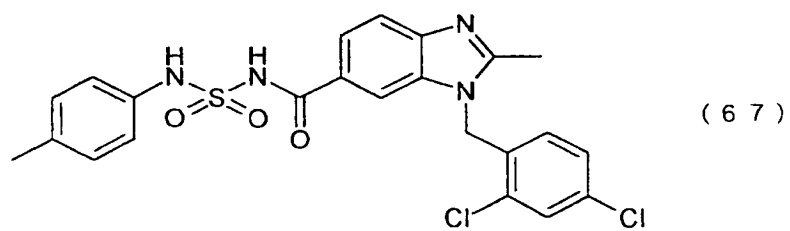
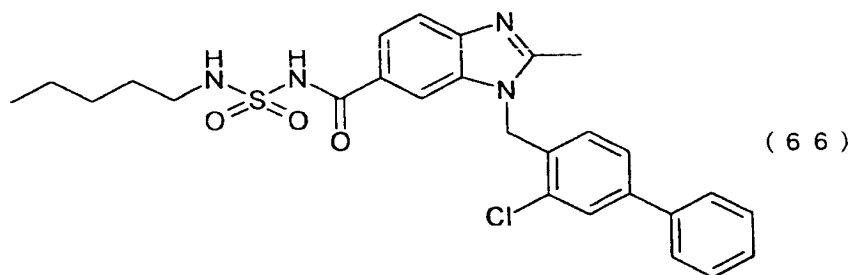
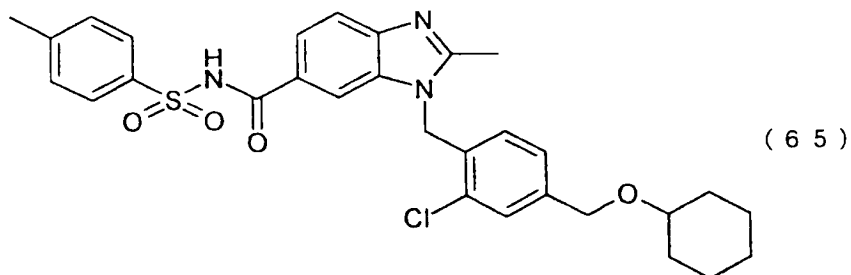
13 / 22

図 13



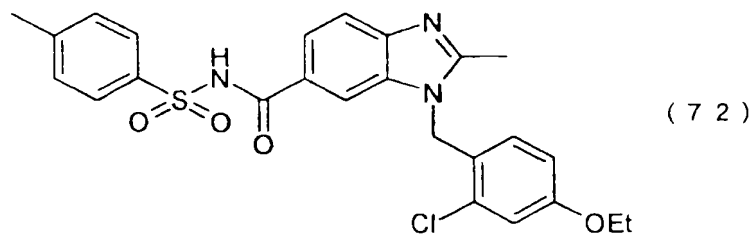
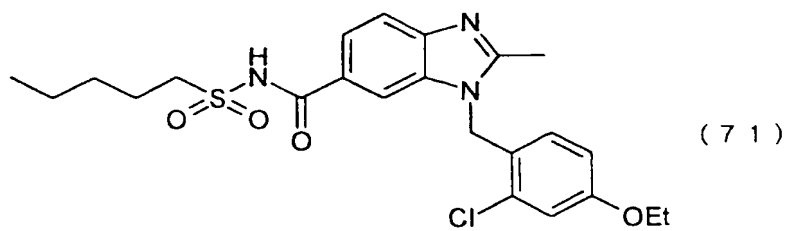
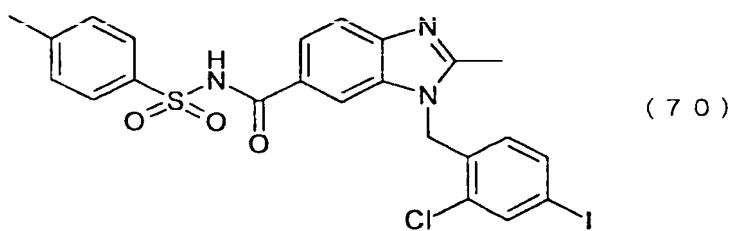
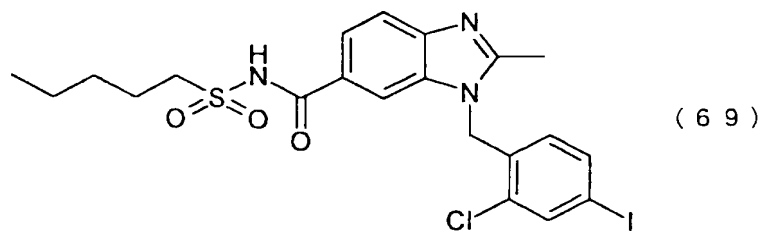
14 / 22

14



15 / 22

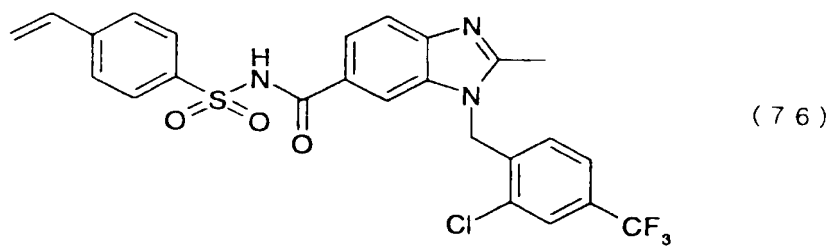
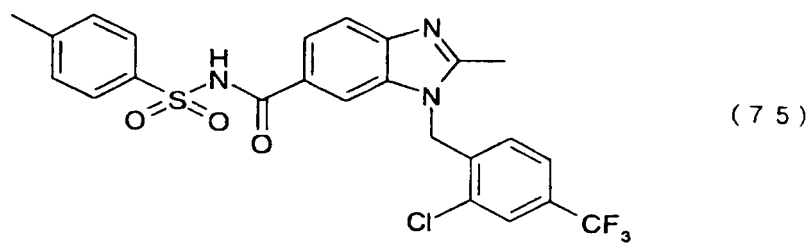
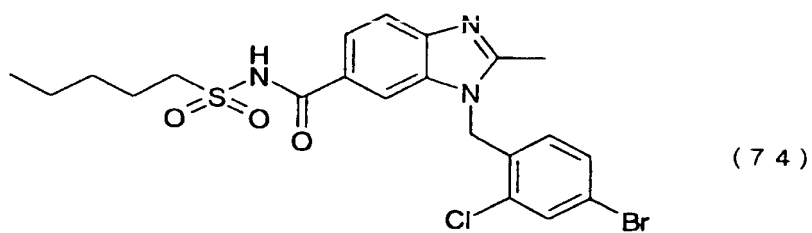
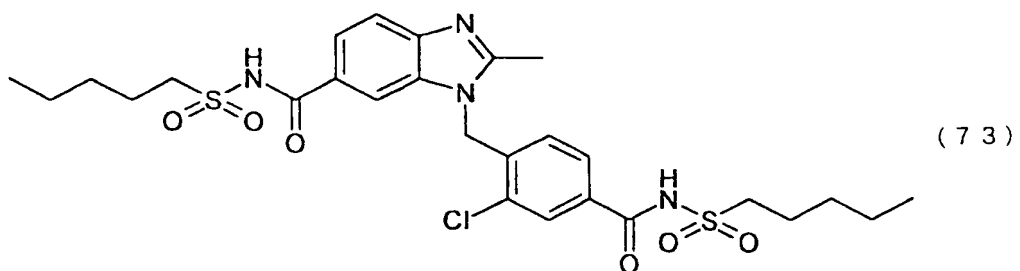
図 15





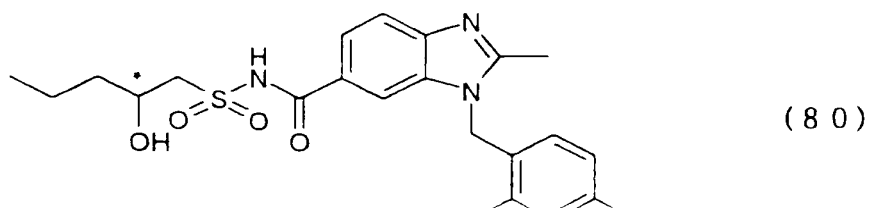
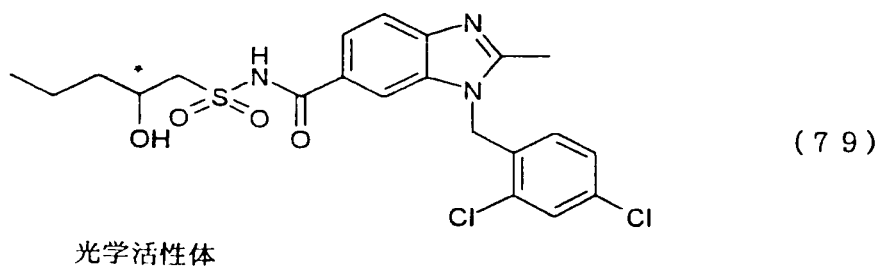
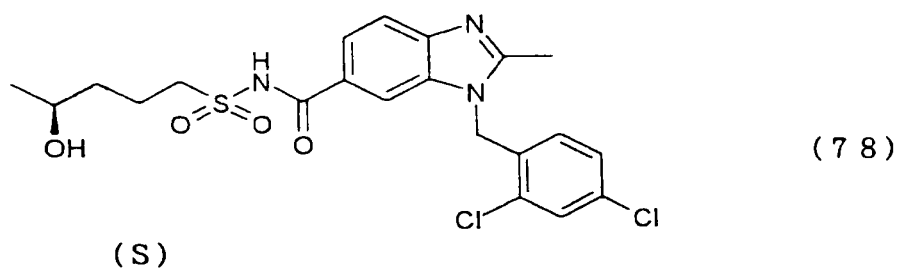
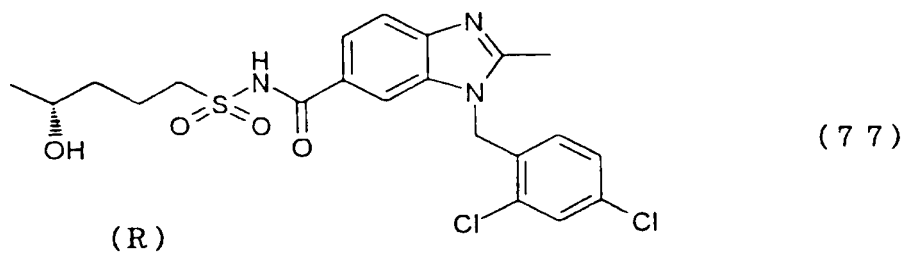
16 / 22

16



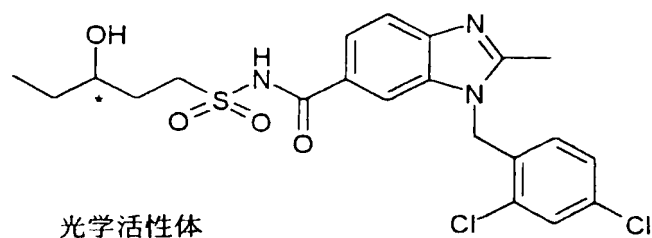
17 / 22

図 17



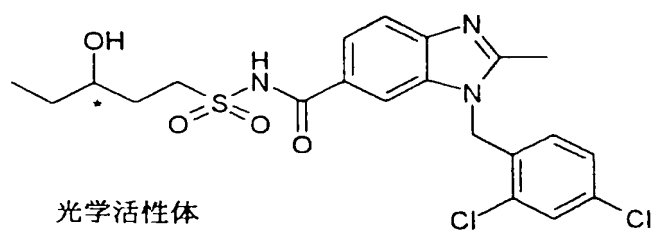
18 / 22

図 18



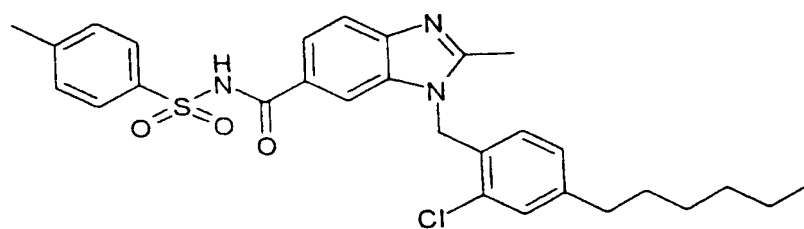
(81)

光学活性体

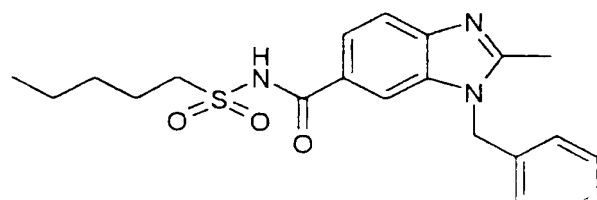


(82)

光学活性体



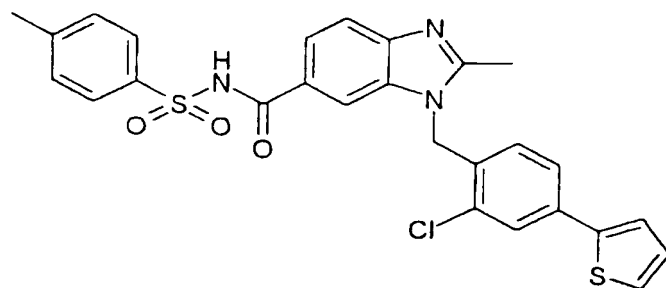
(83)



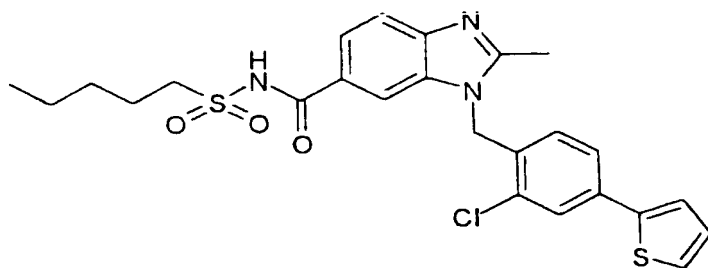
(84)

19 / 22

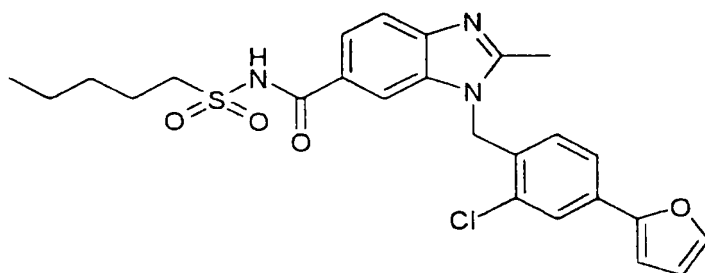
図 19



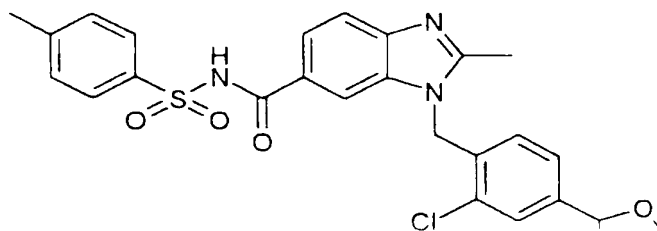
(85)



(86)



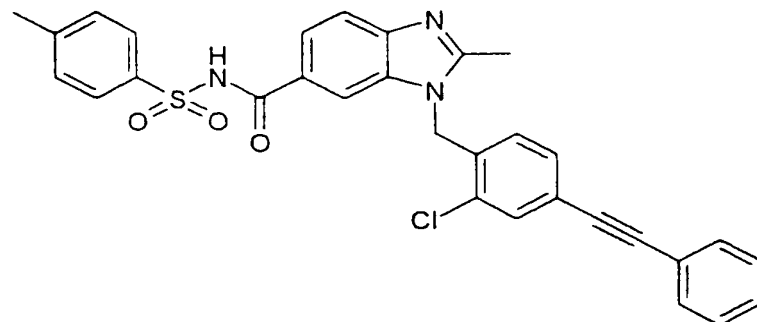
(87)



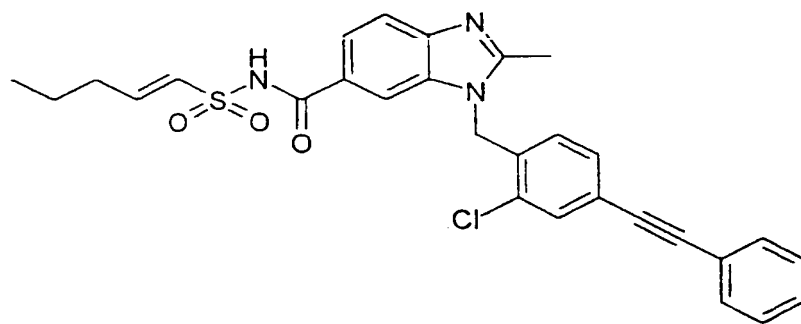
(88)

20 / 22

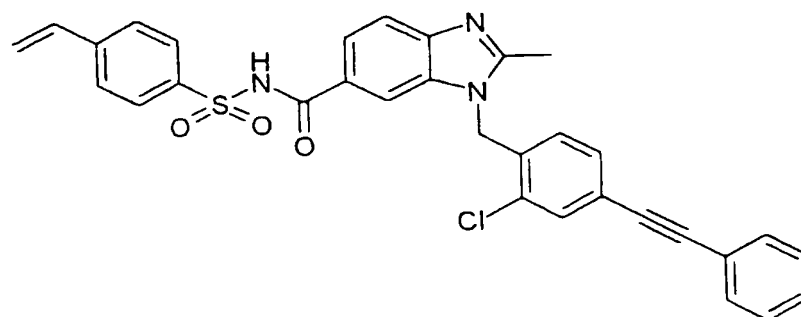
図 20



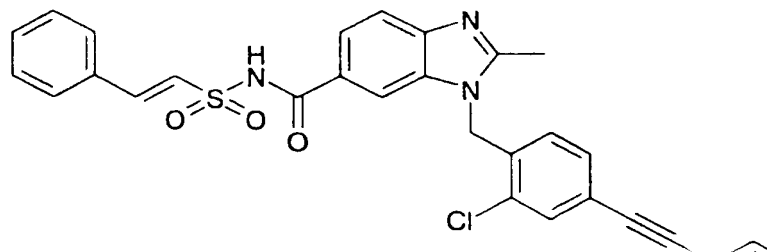
(89)



(90)



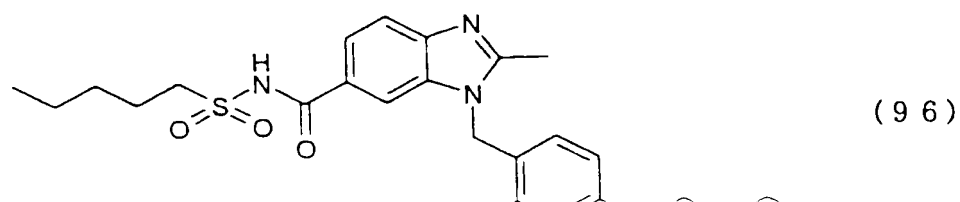
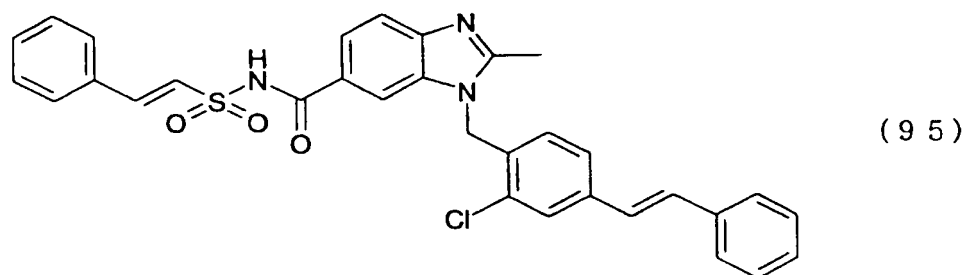
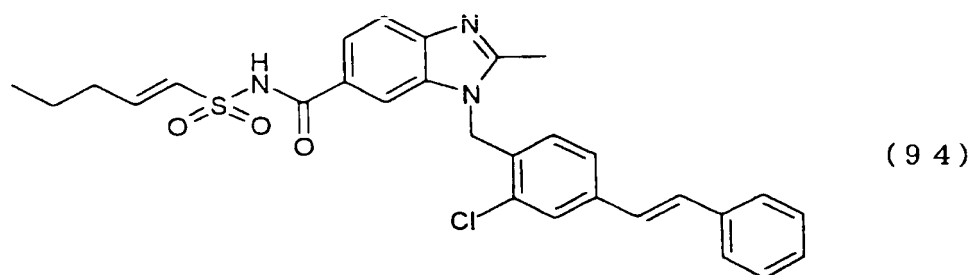
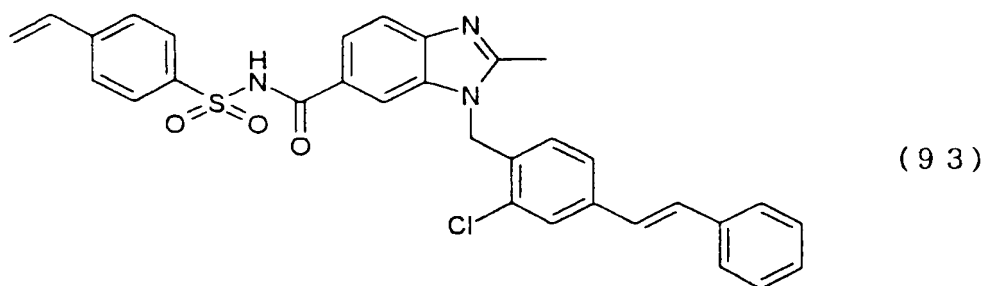
(91)



(92)

21 / 22

図 21



2 2 / 2 2

图 2 2



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02885

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>6</sup> C07D235/08, C07D235/26, C07D235/28, A61K31/415, C07D401/06, C07D405/10, C07D409/10, C07D409/12, A61K31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>6</sup> C07D235/08, C07D235/26, C07D235/28, A61K31/415, C07D401/06, C07D405/10, C07D409/10, C07D409/12, A61K31/47

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 97/24334, A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 July, 1997 (10. 07. 97), Claim 7 & ZA, 9610918, A & AU, 9712095, A & ZA, 9708998, A	1-5, 8, 11, 13
X	WILLITZER, H. "Synthese und antivirale Wirksamkeit von substituierten 5-Ureido- und 5-Thioureidobenzimidazol-derivaten", Pharmazie, 1978, Vol. 33, No. 1, p.33, Compound 60	1, 2, 4, 11, 13
A	JP, 4-346978, A (Dr. Karl Thomae GmbH.), 2 December, 1992 (02. 12. 92), Page 27, right column, lines 29 to 31 & EP, 502314, A & AU, 9210707, A & DE, 4103492, A & CA, 2060624, A & DE, 4117121, A & NZ, 241515, A & US, 5591762, A & US, 5594003, A	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Telephone No.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/02885

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 6-179659, A (Dr. Karl Thomae GmbH.), 28 June, 1994 (28. 06. 94), Claim 1 & DE, 4224133, A & EP, 581166, A & US, 5591762, A & US, 5594003, A	1-16

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/02885

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D235/08, C07D235/26, C07D235/28, A61K31/415,  
C07D401/06, C07D405/10, C07D409/10, C07D409/12,  
A61K31/47

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D235/08, C07D235/26, C07D235/28, A61K31/415,  
C07D401/06, C07D405/10, C07D409/10, C07D409/12,  
A61K31/47

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO, 97/24334, A1 (藤沢薬品工業株式会社) 10. 7月. 1997 (10. 07. 97) 請求の範囲7 & ZA, 9610918, A & AU, 9712095 A & ZA, 9708998, A	1-5, 8, 11, 13
X	WILLITZER, H. "Synthese und antivirale Wirksamkeit von substituierten 5-Ureido- und 5-Thioureidobenzimidazol- derivaten", Pharmazie, 1978, Vol 33, No 1, p. 33, 化合物60	1, 2, 4, 11, 13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「B」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 09. 98

国際調査報告の発送日

22.09.98

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	<p>J P, 4-346978, A (ドクトル カルル トーマエ ゲゼルシャフト ミット ベシユレンクテル ハフツング) 2. 12月. 1992 (02. 12. 92) 第27頁右欄第29行目~31行目 &amp; EP, 502314, A &amp; AU, 9210707, A &amp; DE, 4103492, A &amp; CA, 2060624, A &amp; DE, 4117121, A &amp; NZ, 241515, A &amp; US, 5591762, A &amp; US, 5594003, A</p>	1-16
A	<p>J P, 6-179659, A (ドクトル カルル トーマエ ゲゼルシャフト ミット ベシユレンクテル ハフツング) 28. 6月. 1994 (28. 06. 94) 請求項1 &amp; DE, 4224133, A &amp; EP, 581166, A &amp; US, 5591762, A &amp; US, 5594003, A</p>	1-16